α-ALKYLIERUNG VON CARBONYLVERBINDUNGEN

- EINFÜHRUNG VON TERTIÄREN ALKYLGRUPPEN -

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften
(Dr.rer.nat.)

vorgelegt dem Fachbereich Chemie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

von

WILHELM F. MAIER

aus Kaufbeuren

Marburg/Lahn 1978

Druck: Mauersberger, Marburg

α-ALKYLIERUNG VON CARBONYLVERBINDUNGEN

- EINFÜHRUNG VON TERTIÄREN ALKYLGRUPPEN -

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften
(Dr.rer.nat.)

vorgelegt dem Fachbereich Chemie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

von

WILHELM F. MAIER

aus Kaufbeuren

Marburg/Lahn 1978

Druck: Mauersberger, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Von dem Fachbereich Chemie der
Philipps-Universität Marburg/Lahn
als Dissertation angenommen am: 5.10.1978
Tag der mündlichen Prüfung am: 1.11.1978
Berichterstatter: Prof. Dr. M. T. Reetz
Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Perst

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546009_0021

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von November 1976 bis Juli 1978 im Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg angefertigt.

Meinem Lehrer, Herrn Prof. Dr. M.T. Reetz danke ich für das stets gezeigte Interesse, die angenehmen Arbeitsbedingungen und die Unterstützung durch zahlreiche Hinweise und Anregungen.

In der vorliegenden Arbeit wurden folgende Abkürzungen verwandt:

Ø = Phenyl
Me = Methyl
Bu = Butyl
Pr = Propyl
Ad = Adamantyl
i = iso-
t = tertiär-

B = Base
E = Elektrophil
Nu = Nucleophil

TMS = Tetramethylsilan
LDA = Lithiumdiisopropylamid

Abschnitt 1-3: In der Formelschreibweise steht hier der sonst nur für Methylgruppen übliche Strich aus Gründen der Einfachheit und Übersichtlichkeit auch für Protonen, welche durch Reste R substitutiert sein können.

RT = Raumtemperatur
Rü = Rückfluß

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
2.	SYSTEMATISIERUNG DER α-ALKYLIERUNG VON MONOCARBONYLVERBINDUNGEN	4
2.1	NUCLEOPHILE α-ALKYLIERUNG VON MONOCARBONYLVERBINDUNGEN	6
2.2	ELEKTROPHILE α-ALKYLIERUNG VON MONOCARBONYLVERBINDUNGEN	9
2.2.1	Primäre Alkylierungen	9
2.2.2	Sekundäre Alkylierungen	19
2.2.3	Tertiäre Alkylierungen	23
3.	PROBLEMATIK DER TERTIÄREN α-ALKYLIERUNG VON MONOCARBONYLVERBINDUNGEN	27
3.1	MECHANISTISCHE BETRACHTUNGEN ZUR TERTIÄREN ALKYLIERUNG VON SILYLENOLETHERN	32
4.	PRÄPARATIVE DURCHFÜHRUNG DER TERTIÄREN α-ALKYLIERUNG VON MONOCARBONYLVERBINDUNGEN	35
4.1	DARSTELLUNG DER SILYLENOLETHER	35
4.2	α-t-BUTYLIERUNG VON KETONEN	43
4.2.1	Untersuchungsstrategie	43
4.2.2	Optimierung der Reaktionsbedingungen bei der t-Butylierung von Cyclohexanon	46
4.2.3	α-t-Butylierung von cyclischen Ketonen	49
4.2.3.1	Präparative Beispiele	49
4.2.3.2	Diskussion	57

Seite

4.2.4 Beispiele für die α-t-Butylierung von offenkettigen Ketonen 57

4.2.5 Untersuchungen zur Regiospezifität der t-Butylierung von Ketonen 63

4.3 ALLGEMEINE TERTIÄRE α-ALKYLIERUNG VON KETONEN 69

4.3.1 Methylcyclohexylchlorid als Alkylierungsmittel 69

4.3.2 Methylcyclopentylchlorid als Alkylierungsmittel 70

4.3.3 1-Bromadamantan als Alkylierungsmittel 71

4.4 VERSUCHE ZUR ZWEIFACHEN TERTIÄREN α-ALKYLIERUNG 77

4.5 α-t-BUTYLIERUNG VON ACETON UND BUTYRALDEHYD 80

4.5.1 Allgemeine Überlegungen zur Wahl der LEWIS-Säure 82

4.5.2 Ergebnisse der Suche nach geeigneten LEWIS-SÄUREN 84

4.5.3 Diskussion 96

4.5.4 Darstellung und Isolierung von 2-t-Butylbutanal 96

4.6 VARIATIONEN DES t-BUTYLIERUNGSMITTELS 99

4.7 DISKUSSION DER TERTIÄREN α-ALKYLIERUNG VON MONOCARBONYLVERBINDUNGEN 105

4.8 MECHANISTISCHE BETRACHTUNGEN 106

4.9 DIVERTIMENTO! 110

5. VERSUCHE ZUR SEKUNDÄREN ALKYLIERUNG VON KETONEN 112

6.	VERSUCHE ZUR PRIMÄREN ALKYLIERUNG VON KETONEN	118
7.	ANWENDUNG	120
7.1	BEI MASSENSPEKTROSKOPISCHEN UNTERSUCHUNGEN	120
7.2	BEI NMR-SPEKTROSKOPISCHEN UNTERSUCHUNGEN	127
7.3	RIECHSTOFFEIGENSCHAFTEN	134
7.4	ALS MODELLVERBINDUNGEN BEI THERMOLYTISCHEN STUDIEN	134
7.5	AUF PHOTOCHEMISCHEM GEBIET	134
7.6	AUF PHARMAZEUTISCHEM GEBIET	136
8.	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	143
9.	EXPERIMENTELLER TEIL	146
9.1	VORBEMERKUNGEN	146
9.2	DARSTELLUNG DER SILYLENOLETHER	148
	2-Trimethylsiloxy-3-methylbuten-(2) 52	150
	2-Trimethylsiloxy-3-methylbuten-(1) 61	151
	2,4-Dimethyl-3-trimethylsiloxypenten-(2) 62	151
	2,2,5,5-Tetramethyl-3-trimethylsiloxyhexen-(3) 63	152
	1-Trimethylsiloxy-2-t-butyl-3,4-dihydro-naphthalin 64	152
	2-Trimethylsiloxy-3-t-butylcyclohexen 66	153
	2-Trimethylsiloxy-4-methylcyclohexen 70	153
	1-Trimethylsiloxycycloocten 74	154
	1-Trimethylsiloxycyclododecen 75	155

Seite

9.3 DARSTELLUNG VON α-t-ALKYLIERTEN KETONEN

NACH DEM STANDARDVERFAHREN 155

2-t-Butylcyclohexanon 87 157

2-t-Butylcycloheptanon 91 157

2-t-Butylcyclooctanon 92 158

2-t-Butylcyclododecanon 93 158

2-t-Butylcyclopentanon 95 159

2-t-Butyl-2,3,4-trihydronaphthalin-1-on 97 159

2,6-Di-t-butylcyclohexanon 100 160

2,4,4,5,5-Pentamethylhexanon-(3) 103 160

2,2,5,5-Tetramethylhexanon-(3) 105 161

2-t-Butyl-6-methylcyclohexanon 112 162

2-t-Butyl-2-methyl-cyclohexanon 113 162

2,5,5-Trimethylhexanon-(3) 115 163

3,3,4,4-Tetramethylpentanon-(2) 116 164

2-(1-Methylcyclohexyl)-cyclohexanon 121 164

2-(1-Methyl-cyclopentyl)-cyclohexanon 123 165

2-(1-Adamantyl)-cyclopentanon 124 165

2-(1-Adamantyl)-cyclohexanon 125 166

2-(1-Adamantyl)-4-methylcyclohexanon 128 166

2-(1-Adamantyl)-cyclooctanon 129 167

2-(1-Adamantyl)-2,4-dimethylpentanon-(3) 130 168

9.4 VERSUCHE ZUR ZWEIFACHEN t-BUTYLIERUNG 168

9.5 BESCHREIBUNG DER TESTANSÄTZE BZW. OPTIMIERUNGSVERSUCHE 169

9.6 VERSUCHE ZUR DARSTELLUNG VON 2-t-BUTYL-BUTANAL 170

Seite

2-t-Butylbutanal 137 170

1-Chlorbuten-(1) 138 172

9.7 BESCHREIBUNG DER CIDNP-UNTERSUCHUNGEN 174

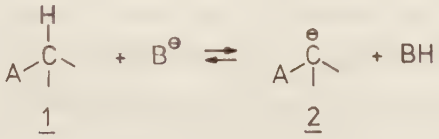
9.8 BESCHREIBUNG DER VERSUCHE ZUR SEKUNDÄREN ALKYLIERUNG 175

9.9 BESCHREIBUNG DER VERSUCHE ZUR PRIMÄREN ALKYLIERUNG 175

10. LITERATURVERZEICHNIS 178

1. EINLEITUNG

Die Alkylierung C-H-acider Verbindungen 1 ist eine der bedeutendsten C-C-Verknüpfungsreaktionen in der organischen Chemie. Die C-H-aciden Verbindungen unterteilen sich in eine Reihe organischer Verbindungsklassen, welche sich nicht nur durch ihre Struktur, sondern auch durch ihre Acidität, ausgedrückt im pK_a-Wert, unterscheiden. Da bei der Alkylierung die Bildung der konjugierten Base 2 den ersten Reaktionsschritt darstellt, ist der pK_a-Wert die einfachste Orientierung zur Unterteilung der C-H-aciden Verbindungen 1.



1 2

Als stark saure C-H-acide Verbindungen werden solche bezeichnet, deren pK_a-Wert zwischen 4 und 16 liegt. Hier genügen meist schon relativ schwache Hilfsbasen, um die konjugierte Base in ausreichender Konzentration zu erzeugen. Typische Vertreter dieser Gruppe sind Nitroalkane, 1,1-Dinitrile und 1,3-Dicarbonylverbindungen. Das Säure-Base-Paar Alkohol-Alkoholat (pK_a = 16-18) repräsentiert hier das typische Reaktionsmedium (Lösungsmittel und Hilfsbase).

C-H-acide Verbindungen mit einem pK_a>18 zählt man zu den schwach sauren Vertretern. Dazu gehören Alkine, Mononitrile, Sulfone, Sulfoxide, Arylalkane und Monocarbonylverbindungen. Hier kann die konjugierte Base 2 nur durch starke Hilfsbasen erzeugt werden. Als typische Hilfsbasen haben sich in letzter Zeit vor allem Metallamide sowie Metallhydride bewährt.

Die Alkylierung der schwach sauren C-H-aciden Verbindungen gewann erst ab Mitte der 50er Jahre präparative Bedeutung, da erst in dieser Zeit im Zuge der metallorganischen Entwicklung die benötigten starken Basen zunehmend präparativ angewandt wurden.

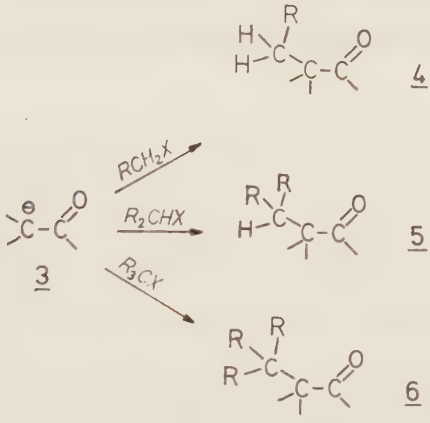
In der Gruppe der schwach aciden Verbindungen richtete sich besondere Aufmerksamkeit auf Ketone und Aldehyde, da diese durch ihre universellen Einsatzmöglichkeiten in der organischen Synthese wohl die bedeutendsten organischen Verbindungsklassen darstellen.

Die Alkylierung von Carbonylverbindungen ist daher eingehend untersucht worden. Übersichten findet man bei HOUSE[1)] und STETTER[2)].

Trotz umfangreicher Untersuchungen und großer Anwendungsbreite gibt es bis heute eine auffällige Lücke bei Alkylierungen von Ketonen und Aldehyden. Es gelingt zwar, primäre und in begrenztem Maße auch sekundäre Alkylgruppen in prä-

parativem Maßstab durch Umsetzung von Enolaten mit Alkylhalogeniden einzuführen: 3 → 4 bzw. 3 → 5. Die analoge Reaktion mit tertiären Resten 3 → 6 versagt jedoch.

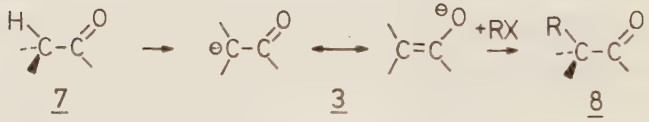
S_N2-Reaktionen sind am tertiären Kohlenstoff nicht möglich, so daß die Enolat-Anionen 3 als Basen lediglich HX-Eliminierung bewirken. Die tertiäre Alkylierung stellt daher ein bis heute ungelöstes Problem dar. Es ist das Ziel der vorliegenden Arbeit, eine Lösung dieses klassischen Problems zu finden.



2. SYSTEMATISIERUNG DER α-ALKYLIERUNG VON MONOCARBONYL-VERBINDUNGEN

Die α-Alkylierung von Monocarbonylverbindungen kann grundsätzlich nach drei Reaktionsarten eingeteilt werden: elektrophil, nucleophil und radikalisch.

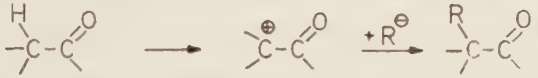
Fungiert die Carbonylkomponente 7 als Nucleophil und greift ein elektrophiles Alkylierungsmittel an, so spricht man von der elektrophilen Alkylierung. Die einfachste Methode, 7 in ein Nucleophil zu überführen, besteht in der Deprotonierung zum Enolat-Anion 3. Alkylierung ergibt das gewünschte Produkt 8.



Neben Enolat-Anionen kommen auch andere nucleophile Derivate von Carbonylverbindungen in Frage, z.B. Enamine, α-metallierte Imine und Hydrazone. Derivate wie Alkyl- und Silylenolether sowie Enolacetate sind als Nucleophil in der Regel zu schwach, können aber durch Einsatz geeigneter Basen (z.B. Butyllithium) in die Enolate überführt werden. Als Alkylierungsagenzien sind Alkylhalogenide und Dialkylsulfate wirksam. Dieser Reaktionstyp ist bisher fast nur

zur primären Alkylierung geeignet. In einigen Fällen ist inzwischen auch über die erfolgreiche sekundäre Alkylierung berichtet worden, während über tertiäre Alkylierungen bisher nichts bekannt ist.

Bei der nucleophilen Alkylierung fungiert die Carbonylkomponente als Elektrophil, während der Alkylrest als Anion eingeführt wird. Formal handelt es sich bei der Carbonylkomponente um Enoloniumionen 9, d.h. um eine Umpolung der normalen Reaktionsweise. Da 9 im allgemeinen nicht existenzfähig sind, ist die meist schwierige Darstellung von Enoloniumionen-Äquivalenten erforderlich (siehe Abschnitt 2.1).



7 9 8

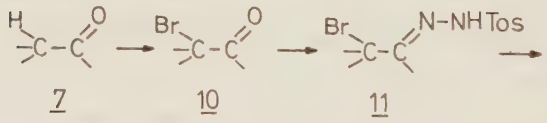
Die radikalische Reaktionsführung hat bisher nur bei der Einführung aromatischer Reste R eine gewisse Bedeutung erlangt[3] und wird daher im Rahmen dieser Arbeit nicht näher diskutiert.

2.1 NUCLEOPHILE α-ALKYLIERUNG VON MONOCARBONYL-VERBINDUNGEN

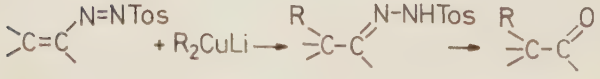
Die nucleophile Alkylierung von Monocarbonylverbindungen geht davon aus, daß das α-C-Atom als Elektrophil reagiert. Die notwendige Umpolung[4] wird z.B. durch Darstellung von α-Halogencarbonylverbindungen erreicht.

In Sonderfällen war es möglich, in begrenztem Maße primäre, sekundäre und tertiäre Alkylgruppen durch Substitution einzuführen[6-11]. Hier sei auf mögliche Nebenreaktionen hingewiesen, insbesondere auf die FAVORSKI-Reaktion.

Ein wirksames, maskiertes Enolium-Ion wurde von FUCHS[5] beschrieben. Es handelt sich um eine mehrstufige Sequenz gemäß 7 → 10 → 11 → 12 → 13 → 8, wobei in der letzten, entscheidenden Stufe insbesondere Phenyllithium als Alkylierungsagenz geprüft wurde.



7 10 11

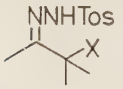
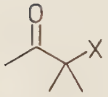
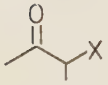
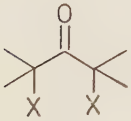
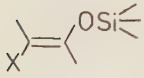
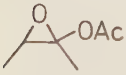
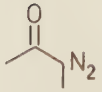
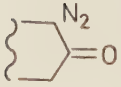


12 13 8

Die obigen sowie weitere Möglichkeiten der nucleophilen Alkylierung von Ketonen sind in Tabelle I zusammengefaßt. Oft besteht das eigentliche Problem in der Darstellung der derivatisierten Carbonylkomponente.

TABELLE I: Beispiele nucleophiler α-Alkylierung von Monocarbonylverbindungen

Anmerkung: Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich nur auf den Alkylierungsschritt

Carbonylkomponente	Nucleophil	Ausbeute (%)/R = Ø	prim.	sek.	tert.	Li
	R_2CuLi	60-75	85	-	70	5
	R_2CuLi	-	27-63	18-45	3-16	6
	R_2CuLi	-	63-90	45	16	7
	(9BBN)	-	71-91	45-77	33-65	8
	R_3B	-	20-75	0-39	-	9
	R_2CuLi	-	70-98	65-73	50	10
	R_2CuLi	-	60-92	8-86	50-60	11
	$RMgBr/NiCl_2$-Komplex	33-94	58-82	45-64	-	12
	R_2CuLi	60	4-57	-	-	13
	R_3B	-	56-89	36-67	-	14
	R_3B	-	52-92	-	-	15
	R_3B	-	97-99	97	-	16
	R_3B	-	31-72	-	-	17
	R_3B	-	77-88	32-98	-	18
	R_3B	-	92-99	-	-	19

2.2 ELEKTROPHILE α-ALKYLIERUNG VON MONOCARBONYLVERBINDUNGEN

2.2.1 Primäre Alkylierungen

Die primäre Alkylierung von Monocarbonylverbindungen verläuft meist als S_N2-Reaktion des Enolats mit einem Alkylhalogenid. Die schwächste Base, die hier mit Erfolg eingesetzt wurde, ist das t-Butanolat. Da t-Butanolat nicht befähigt ist, Ketone vollständig in Enolate zu überführen (der pK_a-Wert von t-Butanol ist 19), muß hier mit konkurrierender Aldolkondensation gerechnet werden[20]. Der Anteil an Aldolkondensation wächst mit zunehmendem pK_a des Ketons und sinkt mit zunehmender sterischer Hinderung.

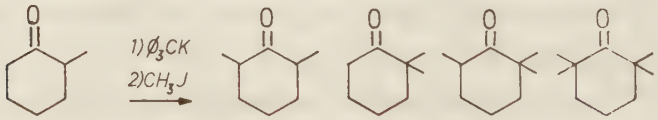
Eine Verbesserung wird hier durch die Anwendung starker Basen (pK_a-Wert der protonierten Form größer als 23) bewirkt[21]. Diese konvertieren das Keton sehr rasch und vollständig zum Enolat, so daß in der Regel keine Aldolkondensation mehr stattfinden kann.

Die häufig angewandten Metallhydride und Metallamide ($NaNH_2$, KNH_2) haben allerdings den Nachteil, daß auf Grund der Unlöslichkeit des Reagenzes auch hier Aldolkondensationen auftreten können[22].

Eine weitere unerwünschte Nebenreaktion ist die häufig beobachtete Mehrfachalkylierung. Sie wird verursacht durch erneute Anionisierung des alkylierten Ketons unter Bildung

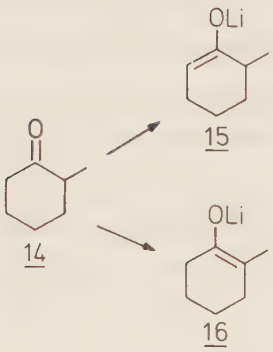
eines neuen Enolats. Manchmal gelingt es, die Mehrfachalkylierung zurückzudrängen, indem das Enolat langsam zu einer Lösung von Alkylhalogenid im Überschuß zugetropft wird. Die Reaktion des Ketons in Gegenwart des Alkylhalogenids mit Natriumhydrid in Dimethoxyethan führt ebenso zu einer weitgehenden Verdrängung der Nebenreaktionen[23,24].

Bei der Alkylierung unsymmetrischer Ketone, z.B. 14, taucht eine weitere Schwierigkeit auf, nämlich die niedrige Regioselektivität der Enolatbildung, welcher meist nur eine unvollkommene Regiospezifität bei der Alkylierung folgt. Ein typisches Beispiel für die Polyalkylierung und die geringe Selektivität stammt von HOUSE[23]:

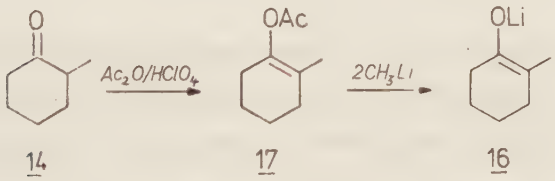


14 9% 41% 21% 6%

Die niedrige Regioselektivität liegt vor allem in der unselektiven Enolatbildung. Eine Verbesserung konnte hier nur durch regioselektive Darstellung sogenannter 'kinetischer' oder 'thermodynamischer' Enolate, z.B. 15 bzw. 16, erreicht werden:



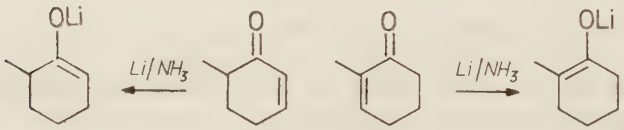
Die Verwendung sperriger Basen mit Lithium als Gegenion (z.B. Lithium-diisopropylamid) führt zur Bildung stabiler, kinetischer Enolate. Thermodynamische Enolate, z.B. 16, lassen sich am sichersten aus den Enolacetaten 17 darstellen, da sich hier die Gleichgewichtseinstellung zum thermodynamischen Produkt am einfachsten durchführen läßt[25].



Die jüngste Übersicht zur regioselektiven Enolatbildung und deren präparative Anwendung gibt D'ANGELO[26].

Silylenolether lassen sich zwar ebenso einfach in die entsprechenden Enolate umwandeln[25,27], die präparative Darstellung der reinen thermodynamisch stabileren Silylenolether ist jedoch oft problematisch*).

Der sicherste Weg zu regiospezifisch reinen Enolaten wie 15 oder 16 ist die Reduktion von Enonen 18 bzw. 19[30].



15 18 19 16

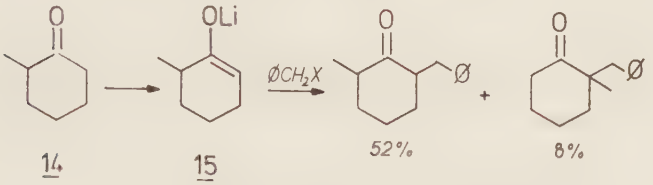
Für allgemeine präparative Zwecke ist dieser Weg sicherlich nur selten gangbar, da α,β-ungesättigte Ketone mit der Doppelbindung in einer spezifischen Position keine leicht zugänglichen Verbindungsklassen darstellen.

Bei der Benzylierung von 15 wurde zwar weitgehend Monoalkylierung beobachtet, aber die Regiospezifität des Enolats ging bei der Alkylierung zum Teil verloren[25], da die ent-

---

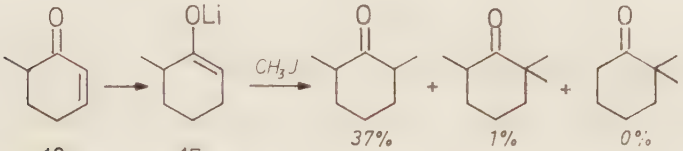
*) Schon bei relativ einfachen Ketonen, wie dem 4,4-Dimethylpentanon-2, werden nach der Methode von HOUSE[28] nach viertägiger Reaktionsdauer nur 30% des thermodynamischen Silylenolethers gebildet[29].

standenen Ketone durch Protonierung-Deprotonierung eine teilweise Äquilibrierung des Enolats 15 → 16 bewirken.



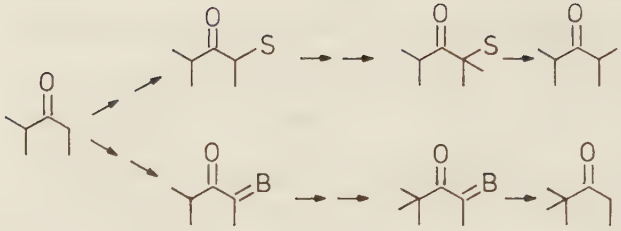
14 15

Bei der Methylierung von 15 konnte trotz optimaler Bedingungen die Mehrfachalkylierung nicht vollkommen unterdrückt werden, 15 → 20+21 , aber das Ausbleiben von 22 deutet auf vollkommenen Erhalt der Regiospezifität bei der Reaktion[31]:



18 15 20 21 22

Die Einführung aktivierender oder blockierender Schutzgruppen in α-Stellung zur Carbonylgruppe bewirkt zwar eine Verbesserung der regiospezifischen Monoalkylierung, aber die Stufenzahl und die Gesamtausbeute vermindern die präparative Attraktivität dieser Reaktionen[32] (siehe Schema 1).



S = aktivierende Schutzgruppe
B = blockierende Schutzgruppe

Schema 1: Prinzip der Verwendung von Schutzgruppen bei der α-Alkylierung von Monocarbonylverbindungen

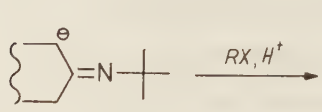
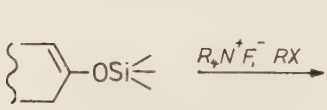
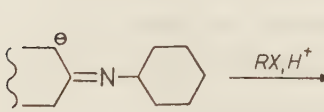
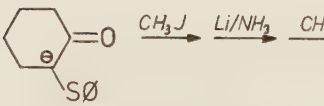
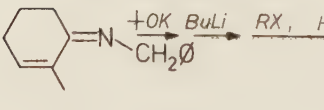
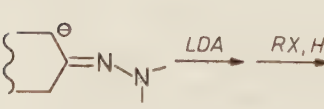
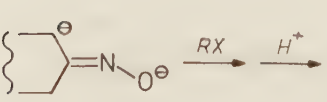
Es wurde auch versucht, Enolate mit stärkeren Alkylierungsmitteln wie Oxoniumsalzen zu alkylieren[33]. Hier wurde jedoch zunehmend O-Alkylierung als Nebenreaktion beobachtet[33,34].

Auch Enamine ergeben häufig unerwünschte Produkte[35]; bei der Einführung aktivierter Alkylgruppen, wie Allyl-, Benzyl- und Acetyl-Resten, sind sie den Enolaten überlegen, da hier die Mehrfachalkylierung unterbleibt[36-38]. Die Anwendung von Enaminen hat allerdings den Nachteil, daß die generelle regioselektive Erzeugung von Enaminen unsymmetrischer Ketone bisher nicht möglich ist. Man beobachtet in der Regel die bevorzugte Bildung des weniger substituierten Enamins; wird also das höher substituierte Enamin gewünscht, so ergeben sich Probleme[39].

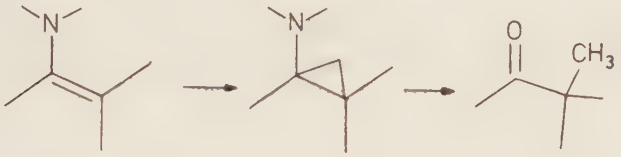
Die ersten, präparativ guten Alternativen zu den Enolaten waren die metallierten Imine in den Arbeiten von STORK[40]. Hierbei muß betont werden, daß nur die kinetisch kontrollierte Metallierung möglich ist. Diese Stickstoffanaloga der kinetischen Enolate lassen sich in guten Ausbeuten regiospezifisch monoalkylieren. Auch Aldehyde sind auf diese Weise alkylierbar.

Tabelle II gibt eine Übersicht über die neueren Arbeiten, welche die bisher aufgeführten Schwierigkeiten bei der Alkylierung weitgehend überwinden konnten und in guten Ausbeuten regiospezifische Monoalkylierung erlauben.

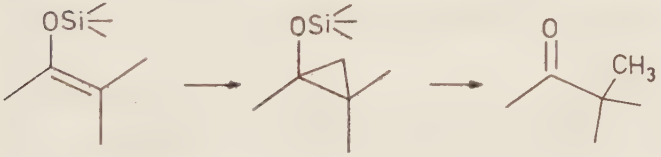
TABELLE II: Neuere Arbeiten zur elektrophilen α-Alkylierung von Monocarbonylverbindungen

Reaktion	Gruppe R (Ausbeute [%])	Li
	n-Bu (50-80), i-Pr (61), $\emptyset CH_2$ (60-80), Allyl (71), Me (70-83)	40
	Allyl (58), $\emptyset CH_2$ (37-89) Me (42-79), n-Bu (37-40)	41
	n-Oct (80), n-Hept (77), i-Pr (73), Allyl (50-66)	42
	Methyl (?)	43
	Me (55-93), n-Pr (70), n-Bu (89), $\emptyset CH_2$ (58-86)	44
	Me (95), i-Pr (83)	45
	n-Bu (58-63), Allyl (65), $\emptyset CH_2$ (34-77)	46

Ein völlig anderes Prinzip zur Methylierung von Monocarbonylverbindungen bezieht sich auf die SIMMONS-SMITH-Reaktion an Enaminen 23[47] und Silylenolethern 24[48]:

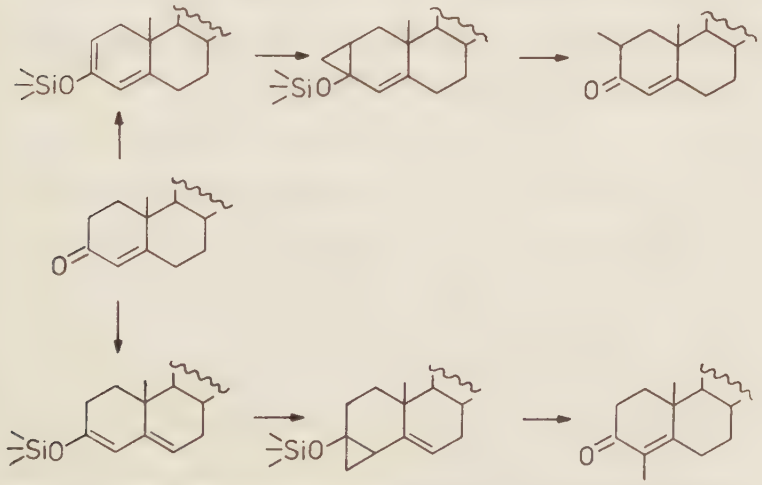


23



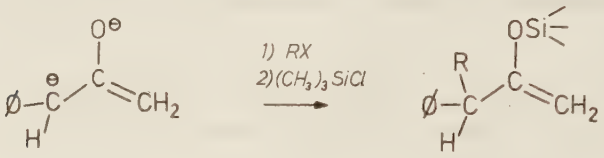
24

Ein schönes präparatives Beispiel für die gezielte Methylierung findet man in der Arbeit von CONIA[49] (siehe Schema 2).



Schema 2: Regioselektive Methylierung am Stereoid-Gerüst.

Eine interessante neue Variante, welche von einem Dianion 25 ausgeht, beschreibt TRIMITSIS[50].



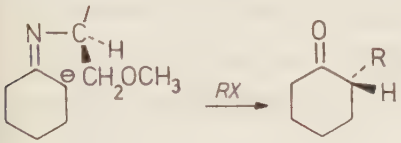
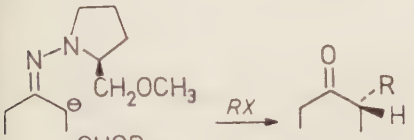
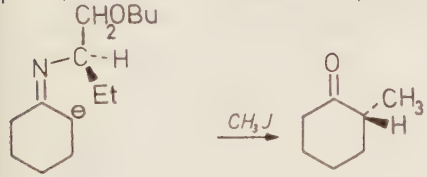
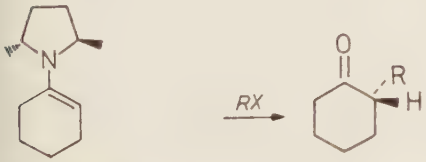
25 26

Hier bietet sich die Möglichkeit der weiteren Alkylierung des entstandenen Silylenolethers 26 an (s.u.).

Die Umwandlung von Ketonen in Enamine bietet die Möglichkeit, durch optisch aktive Substituenten am Stickstoff eine asymmetrische Induktion bei der Alkylierung zu bewirken.

Tabelle III gibt Auskunft über einige asymmetrische Alkylierungen von Ketonen. Diese Arbeiten repräsentieren zugleich die jüngste Entwicklung auf dem Gebiet der primären Alkylierung von Monocarbonylverbindungen.

TABELLE III: Enantioselektive Alkylierung von Ketonen

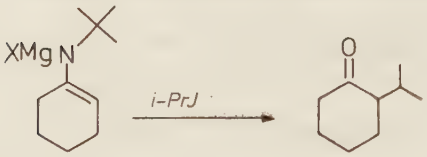
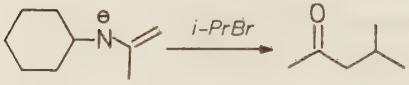
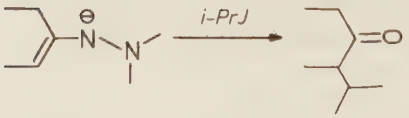
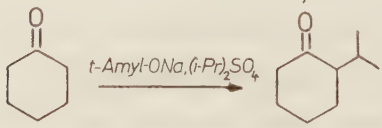
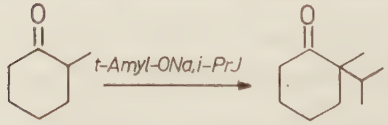
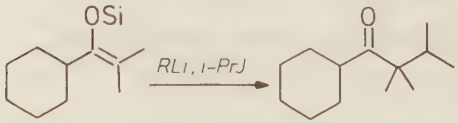
Reaktion	optische Reinheit	Gruppe R (Ausbeute [%])	Lit.
	82-95%	Me, Et, Pr, Allyl, $\emptyset CH_2$, (50-80)	51)
	30-87%	Me, Et, Pr, Allyl, (67-82)	52)
	85%	Me (50)	53)
	82-83%	Me, Pr, Allyl (50-80)	54)

2.2.2 Sekundäre Alkylierungen

Die elektrophile Isopropylierung von Cyclohexanon mit Diisopropylsulfat ist bereits 1946 mit Erfolg durchgeführt worden[55]. Es fällt jedoch auf, daß in der Literatur nur wenige erfolgreiche sekundäre Alkylierungen von Ketonen beschrieben sind. Die wichtigsten Beispiele sind in Tabelle IV zusammengefaßt. Die meisten Arbeiten gehen von Enolaten oder metallierten Iminen als Carbonylkomponente

aus und setzen Isopropylhalogenid als Alkylierungskomponente ein. Auffällig ist, daß bei den meisten Arbeiten (s.a. Kap. 2.2.1) fast ausschließlich Alkylhalogenide als Alkylierungsmittel eingesetzt wurden. Das obige Beispiel, in welchem der Sulfatester angewandt wurde, stellt eine fast einsame Ausnahme unter den hier angewandten Alkylierungsmitteln dar.

TABELLE IV: Bisher publizierte Beispiele der sekundären Alkylierung von Monocarbonylverbindungen

Reaktion	Ausbeute (%)	Lit.
	61	41)
	73	43)
	83	45)
	30 62	55) 56)
	28	57)
	82	58)

Die geringe Anzahl erfolgreicher Isopropylierungsarbeiten an Carbonylverbindungen ist sicherlich auf die, bei sekundärer Alkylierung leicht eintretende Eliminierung zurückzuführen. ZOOK et al. haben diese bedeutende Nebenreaktion in Abhängigkeit von der Acidität des verwendeten Ketons untersucht. Tabelle V zeigt die wichtigsten Resultate der Arbeit[59].

TABELLE V: Eliminierungsanteil (in Prozent) bei der Alkylierung von Ketonen mit unterschiedlichem pK_a-Wert

RX	pK_a=20.8[a]	pK_a=16.1[b]
n-C_3H_7J	99	7
i-C_3H_7J	100	7
s-C_4H_9J	100	20
t-C_4H_9J	100	100

a) pK_a=20,8 :

b) pK_a=16,1:

Hieraus geht hervor, wie stark der Anteil an Eliminierung von dem pK_a-Wert des eingesetzten Ketons abhängt. Hervorzuheben ist, daß die Eliminierung anscheinend schon bei der primären Alkylierung eine erhebliche Rolle spielen kann, und daher auch dort ein Zusammenhang zwischen pK_a-Wert des Ketons und der Ausbeute besteht.

Erwähnenswert ist die thermische Umlagerung von sekundären Alkylgruppen bei Enolethern 27. Leider sind hier trotz einer großen Zahl von Beispielen keine Angaben über die Ausbeute an 28 zu finden[60].

27 28

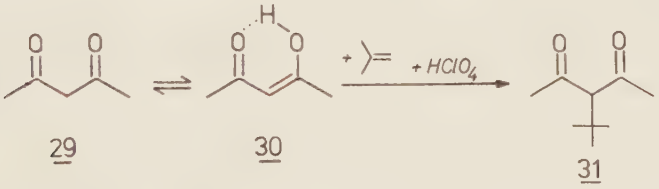
Abschließend kann festgestellt werden, daß die elektrophile Einführung von sekundären Alkylgruppen im präparativen Maßstab an mehreren Beispielen erfolgreich durchgeführt wurde. Unter Berücksichtigung der Beispiele nucleophiler sekundärer Alkylierung (siehe Tabelle I) kann das Problem der sekundären Alkylierung von Monocarbonylverbindungen prinzipiell als gelöst betrachtet werden. Allerdings stehen allgemeinere Untersuchungen, welche auch die Grenzen der Methoden aufzeigen, noch aus. Auch über die Regioselektivität bzw. Regiospezifität der Reaktionen ist bislang wenig berichtet worden[27].

2.2.3 Tertiäre Alkylierungen

Über die elektrophile Einführung von tertiären Alkylgruppen in der α-Stellung zu Carbonylgruppen ist in der Literatur fast nichts bekannt.

Daß Enolate als Carbonylkomponente ausscheiden, zeigt eindrucksvoll Tabelle V; auch stark acide Ketone (also schwächer basische Enolate) führen 100% Eliminierung herbei.

BOLDT[61-64] konnte demgegenüber zeigen, daß bestimmte, in der Enolform 30 vorliegende 1,3-Dicarbonylverbindungen unter FRIEDEL-CRAFTS-Bedingungen in 40-60%iger Ausbeute t-alkyliert werden können, wie z.B. 29 → 31.



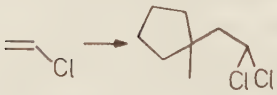
29 30 31

Daß bereits in den 40er Jahren maskierte Ketone elektrophil t-alkyliert wurden, ist bisher wenig beachtet worden. SCHMERLING berichtete über die präparative tertiäre Alkylierung von Vinylchloriden[65-69] (siehe Tabelle VI) und

führte auch die Umwandlung geminaler Dichloride in die entsprechenden Carbonylverbindungen, wie z.B. 32 → 33, in präparativem Maßstab durch[67-69].

32 33

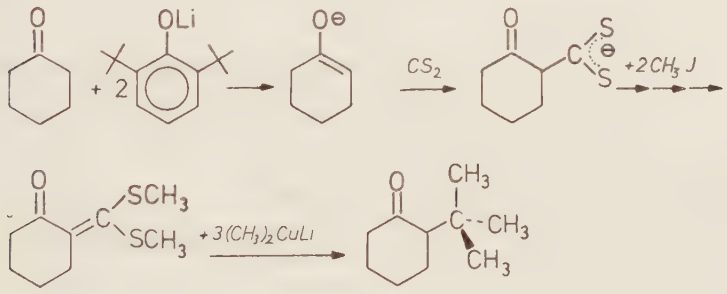
TABELLE VI: Tertiäre Alkylierung von Vinylchloriden

Reaktion	Ausbeute	Literaturstelle
	49%	67)
	77%	67)
	52%	68)
	20%	68)

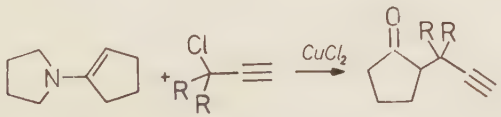
Es sei hinzugefügt, daß die Alkylierung selbst nur mit den beiden in Tabelle VI aufgeführten Vinylchloriden erfolgreich durchgeführt wurde, so daß kein allgemeines Syntheseprinzip abgeleitet werden konnte.

Im Gegensatz zu den obigen Vinylchloriden können Enamine nicht eingesetzt werden, da Eliminierung beobachtet wird[70]. Zu erwähnen ist ferner der relativ aufwendige schrittweise Aufbau der t-Butylgruppe nach der Methode von COREY[71] (siehe Schema 3). Das Verfahren wurde lediglich an zwei Beispielen (Cyclohexanon und Cyclopentanon) geprüft und ist naturgemäß auf Ketone mit Methyl- bzw. Methylengruppen beschränkt; Methingruppen können danach nicht alkyliert werden.

Schema 3: α-t-Butylierung nach COREY[71]



Schließlich sei ein Sonderfall der tertiären Alkylierung von Enaminen 34 mit bestimmten Propargylhalogeniden 35 zu 36 erwähnt, der allerdings über 'zwitterionische Carbenspezies' verläuft[72].



34 35 36

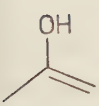
Zusammenfassend muß festgestellt werden, daß die tertiäre Alkylierung von Ketonen nur in einigen speziellen Fällen erfolgreich durchgeführt wurde. Es fehlt eine allgemeine Lösung dieses klassischen Problems.

3. PROBLEMATIK DER TERTIÄREN α-ALKYLIERUNG VON MONO-CARBONYLVERBINDUNGEN

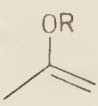
Die bisherige Diskussion verdeutlicht, daß neue Wege beschritten werden müssen.

Die in der Literatur beschriebenen nucleophilen Alkylierungen mit dem t-Butylanion (siehe Tabelle I) benötigen zur Umpolung der Reaktivität durchweg eine mehrstufige Umwandlung der Ketone. Damit ist die präparative Attraktivität dieser Reaktionsvariante von vornherein eingeschränkt.

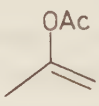
Es bleibt also nur die elektrophile Variante, um die gewünschte Umwandlung auf möglichst einfache Weise zu bewirken.
Dabei ist klar, daß die basischen Enolationen als Reaktionspartner ausscheiden. Vielmehr bieten sich heterosubstituierte Alkene (maskierte Ketone) an. Der Grundkörper solcher Verbindungen ist die Enolform der Ketone 37, aber auch Alkene mit elektronegativen Heteroatomen kommen in Frage: Enolether 38, Enolacetate 39, Enamine 40, Vinylchloride 41 und Vinylsulfide 42.



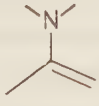
37



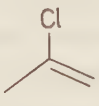
38



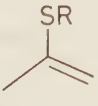
39



40



41

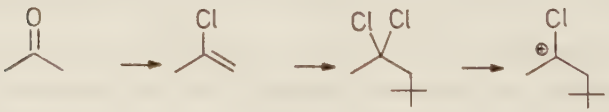


42

Da die t-Butylierung von 41 in einigen Fällen bereits erfolgreich durchgeführt wurde (s.o.), wäre es naheliegend, die allgemeine Anwendbarkeit dieser Reaktion zu prüfen und das Verfahren zu optimieren. Drei Einwände müssen jedoch angeführt werden:

1. Vinylhalogenide 41 sind keine leicht zugänglichen Verbindungen. Die Umwandlung von Ketonen, wie 43, in die entsprechenden Vinylhalogenide verläuft nicht regiospezifisch und gelingt nicht immer mit guten Ausbeuten[73].

2. Bei der Alkylierung von Vinylchloriden entstehen Dichlorverbindungen 32, welche mit der anwesenden LEWIS-Säure ähnlich gute Alkylierungsagenzien 44 bilden können, wie die tertiären Alkylhalogenide, so daß mit Nebenreaktionen zu rechnen ist.

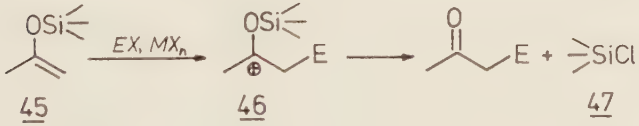


43 41 32 44

3. Auch die Umwandlung der geminalen Dichloride 32 in die entsprechenden Carbonylverbindungen ist nicht immer problemlos und stellt eine weitere Synthesestufe dar[69].

Da Enamine 40 aus den schon erwähnten Gründen ausscheiden, kommen nur noch Enolether 38, Enolacetate 39 und Vinylsulfide 42 in Frage. Dabei stellen die Enolether eine besonders

leicht zugängliche Gruppe maskierter Ketone dar. Hier haben sich vor allem die Silylenolether 45 als Partner für elektrophile Reaktionen unter LEWIS-Säure-Bedingungen in den letzten Jahren bewährt. Der Hauptgrund hierfür liegt sicherlich in der leichten Zugänglichkeit sowie im nahezu idealen Verhalten der Trimethylsilylgruppe als gute und inerte Abgangsgruppe. Es ist bisher nichts über Angriff am Sauerstoffatom, wie dies häufig bei Enolethern und Enolacetaten der Fall ist, berichtet worden. Während RX und RCOX, die sich bei der Reaktion mit Enolethern 38 bzw. Enolacetaten 39 bilden, als neues Elektrophil reagieren können, zeigt die bei Silylenolethern 45 entstehende Abgangsgruppe 47 mit LEWIS-Säure unter solchen Bedingungen keine elektrophilen Eigenschaften. Es wird vermutet, daß der elektrophile Angriff auf folgende Weise verläuft:

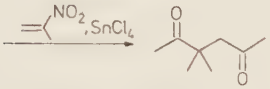
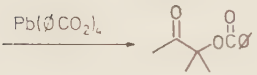
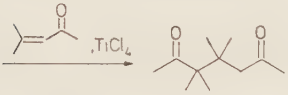
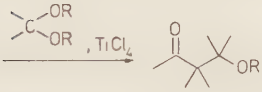
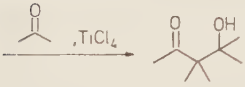
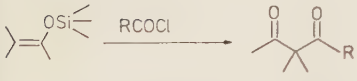
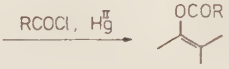
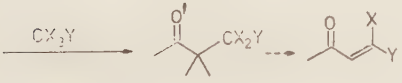
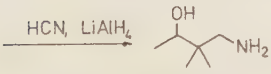
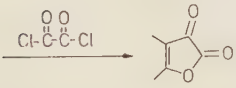
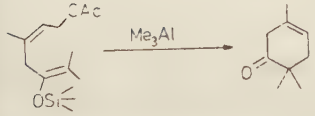


45 46 47

Daß Silylenolether ein sehr nützliches Reagenz für elektrophile Additions- bzw. Substitutionsreaktionen darstellen, zeigt die breite Anwendung dieses Reaktionstyps in den letzten Jahren (siehe Tabelle VII). Erst kürzlich erschien ein Übersichtsartikel von RASMUSSEN über die Darstellung

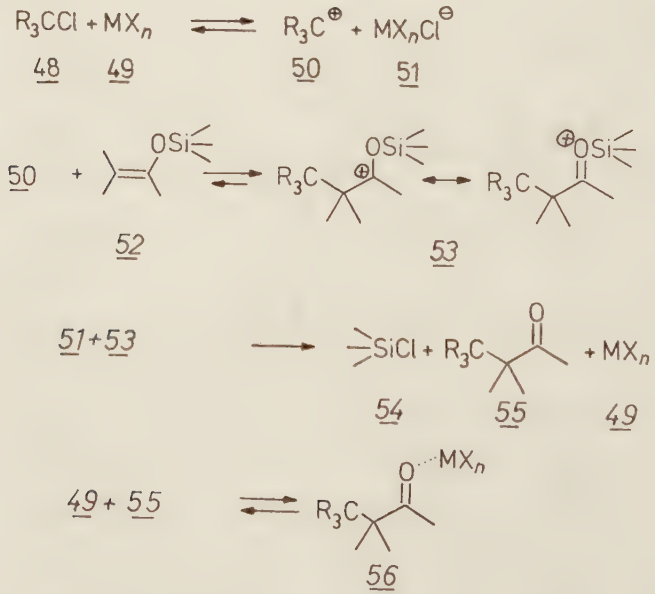
und allgemeine Anwendung der Silylenolether in der organischen Synthese[74]. Die Umsetzung von Silylenolethern mit tertiären Alkylhalogeniden unter LEWIS-Säure-Bedingungen bietet sich aus den dargelegten Gründen als Synthesestrategie an.

TABELLE VII: Elektrophile Reaktionen mit Silylenolethern

Reaktion	Literaturstelle
	75,76)
	77)
	78)
	79)
	80)
	80,81)
	82)
	83)
	84)
	85)
	86)
	87)
	88)

3.1 MECHANISTISCHE BETRACHTUNGEN ZUR TERTIÄREN ALKYLIERUNG VON SILYLENOLETHERN

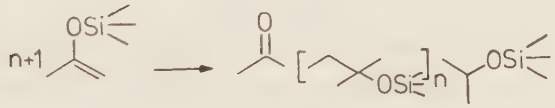
Um die Bedingungen der durchzuführenden Reaktion auswählen zu können, waren erste mechanistische Überlegungen nötig. Als einfache Arbeitshypothese galt, daß es sich bei der Umsetzung um reine Ionenreaktionen handelt. Im ersten Schritt entsteht das Carbeniumion 50 aus dem tertiären Alkylchlorid 48 und der LEWIS-Säure 49. Im zweiten Schritt erfolgt die Bildung des stabileren Oxocarbeniumions 53, welches sehr schnell mit dem Gegenion 51 unter Bildung von Trimethylsilylchlorid 54, α-t-Alkylketon 55 und Regenerierung der LEWIS-Säure 49 reagiert (vgl. Schema 4).



Schema 4: Postulierter Mechanismus der tertiären Alkylierung von Silylenolethern

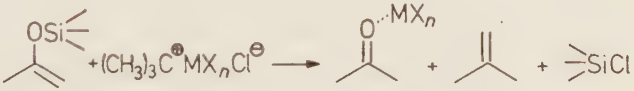
Je nach Stärke der LEWIS-Säure muß damit gerechnet werden, daß das entstehende Keton am Carbonylsauerstoff gemäß 56 komplexiert wird, und daher molare Mengen notwendig werden können. Einige bekannte Reaktionen, welche unter ähnlichen Bedingungen wie die gewünschte Reaktion verlaufen, wurden als mögliche Störfaktoren berücksichtigt (siehe Schema 5).

A) Polymerisation[89)]

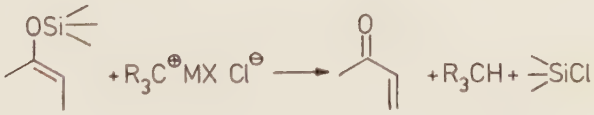


B) Addition[80-82)]

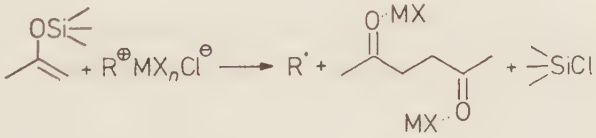
C) Deprotonierung[90)]



D) Hydrideliminierung[91)]

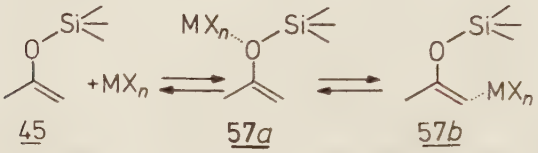


E) Radikalische Dimerisierung[92)]



Schema 5: Mögliche Nebenreaktionen bei der Alkylierung von Silylenolethern

Eine reversible Komplexierung eines Silylenolethers wie 45 mit der LEWIS-Säure zu 57 ist denkbar, dürfte jedoch ohne Bedeutung sein. Nur der im Gleichgewicht befindliche freie Silylenolether 45 sollte zur Reaktion mit dem anwesenden Elektrophil 50 befähigt sein.



45 57a 57b

4. PRÄPARATIVE DURCHFÜHRUNG DER TERTIÄREN α-ALKYLIERUNG VON MONOCARBONYLVERBINDUNGEN

4.1 DARSTELLUNG DER SILYLENOLETHER

Silylenolether bzw. O-silylierte Enolate können in guten Ausbeuten aus den entsprechenden Carbonylverbindungen synthetisiert werden[74].

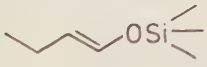
Bei der präparativen Darstellung (0.3-1.0 molare Ansätze) erwiesen sich vier Verfahren, im folgenden als Methoden A, B, C und D bezeichnet, als besonders geeignet.

Methode A, die inzwischen schon klassische Synthese von Silylenolethern nach HOUSE[28], wurde zur Darstellung von Silylenolethern aus symmetrischen Ketonen angewandt.

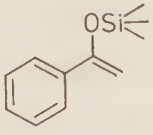
METHODE A:

Vor allem bei Aceton, Butyraldehyd und Acetophenon, welche zu den Silylenolethern 45, 58 und 59 führen, zeigte sich Methode A als einzig erfolgreiches Verfahren.

45



58

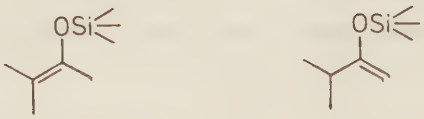


59

Auch zur Darstellung der 'thermodynamischen' Silylenolether aus unsymmetrischen Ketonen, z.B. 60 aus 14, wurde ausschließlich Methode A herangezogen. Hierbei erwies sich eine lange

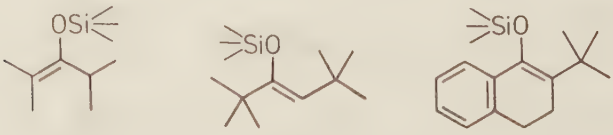
14 60

Reaktionsdauer als vorteilhaft. So konnte z.B. 52 trotz großer sterischer Benachteiligung gegenüber dem schnell entstehenden 61 nach 70 Stunden in 50%igem Anteil erhalten werden.



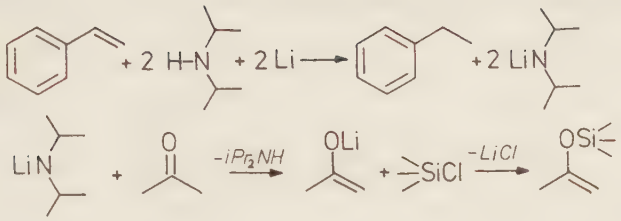
52 61

Die Grenzen der Methode A zeigten sich sehr kraß am sperrigen Diisopropylketon. Trotz einer Reaktionsdauer von 48 Stunden war keine Spur von 62 nachweisbar. Ebenso versagte Methode A bei der Darstellung der sperrigen Silylenolether 63 und 64 aus den entsprechenden Ketonen.



62 63 64

METHODE B:

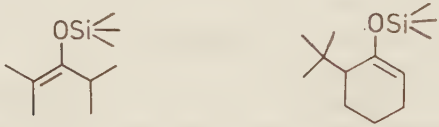


Die sperrige Base Lithiumdiisopropylamid (LDA) wird häufig zur kinetisch kontrollierten Deprotonierung von Ketonen eingesetzt[28]. Üblicherweise wird LDA bisher fast ausschließlich durch Umsetzung von Lithiumdiisopropylamin mit Butyllithium gewonnen[28]. Da, wie oben schon angedeutet, in dieser Arbeit die Silylenolether in halbmolaren bis molaren Ansätzen hergestellt wurden, schien es sinnvoll, eine einfachere Methode zur Synthese des benötigten LDA's zu finden. Analog der von ZIEGLER[93] beschriebenen Reaktion von Styrol mit Lithium und Diethylamin unter Bildung von Ethylbenzol und Lithiumdiethylamid, ließ sich LDA auf einfachste Weise in etherischer Lösung gewinnen. Langsames Zutropfen des Ketons und Abfangen des gebildeten Enolats mit Trimethylsilylchlorid vervollständigt die im folgenden als Methode B bezeichnete Synthese von Silylenolethern. Da bei der Reaktion neben Ethylbenzol auch Oligomere des Styrols entstehen, eignet sich die Methode nur zur Darstellung relativ leicht destillierbarer Silylenolether. Dies war in allen Fällen gegeben.

Methode B wurde vor allem bei der Darstellung 'kinetischer' Silylenolether aus unsymmetrischen Ketonen, wie z.B. 65 aus 14, angewandt.

14 65

Auch bei sperrigen Ketonen, wie 62 und 66, erwies sich Methode B als geeignet.



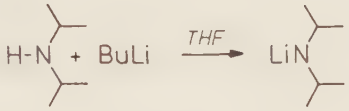
62 66

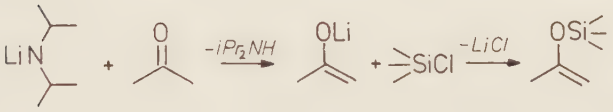
Da Methode B in vielen Fällen vor allem zeitliche Einsparungen gegenüber Methode A bringt (kürzere Reaktionszeit, einfachere Aufarbeitung), wurde Methode B auch bei mehreren symmetrischen Ketonen erfolgreich erprobt (siehe Tabelle VIII, S. 41).

Methode B versagt bei den oben erwähnten Silylenolethern 45, 58 und 59; vermutlich waren bei diesen nicht-sperrigen Beispielen Folgereaktionen, wie Aldolkondensationen etc., schneller als die Abfangreaktion mit Trimethylsilylchlorid.

Auch die beiden extrem sperrigen Silylenolether 63 und 64 (s.o.) konnten nicht mit Methode B erhalten werden.

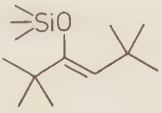
METHODE C:





Das von AINSWORTH beschriebene Verfahren zur Darstellung von Ketenketalen[94] wird im folgenden als Methode C bezeichnet. Hier wird LDA auf übliche Weise aus Diisopropylamin und Butyllithium in Tetrahydrofuran bis -20°C erzeugt, das Keton zugetropft und das entstehende Enolat mit Trimethylsilylchlorid abgefangen (vgl. Lit.[28,74]).

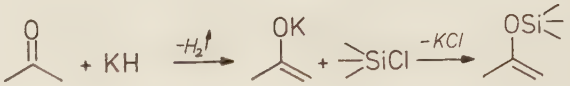
Methode C wurde mit Erfolg zur Darstellung des Silylenolethers 63 angewandt.



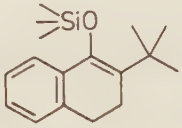
63

Ein weiteres, zur Deprotonierung sperriger Ketone besonders geeignetes Verfahren ist die Anwendung von Kaliumhydrid nach BROWN[95].

METHODE D:



Dieses Verfahren, als Methode D bezeichnet, wurde mit Erfolg zur Darstellung des Silylenolethers 64 angewandt. Methode C wurde hier nicht eingesetzt.

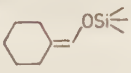
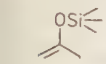
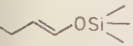
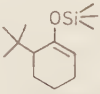
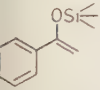
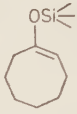
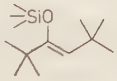
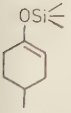
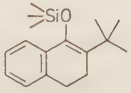


64

An dieser Stelle sollte noch einmal betont werden, daß weder Verfahren B, noch Verfahren C oder D zur Darstellung räumlich anspruchsloser Silylenolether, wie 45 und 58, geeignet sind.

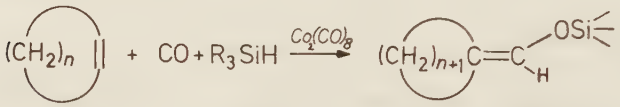
Tabelle VIII gibt eine Übersicht über die in dieser Arbeit synthetisierten Silylenolether sowie die angewandten Methoden und die erhaltenen Ausbeuten.

TABELLE VIII: Übersicht über die in dieser Arbeit dargestellten Silylenolether

Substanz		Reak.zeit Ausbeute	Lit.	Substanz		Reak.zeit Ausbeute	Lit.
METHODE A:					72	20h/68%	107)
	45	6h/83%	96,97)	METHODE B:			
	58	6h/80%	92)		62	80%	-
	52	70h/40%	-		65	86%	92,100, 102)
	61	3h/55%	-		66	84%	-
	67	12h/45%	92,99)		73	85%	102,105)
	59	12h/82%	97,98, 99)		74	89%	48,102)
	68	4h/72%	92,102, 105)		75	65%	106)
	69	6h/83%	92,99, 102,105)	METHODE C:			
	60	60h/65%	92,100, 102)		63	92%	-
	70	3h/74%	101,102)	METHODE D:			
	71	6h/81%	103,104)		64	98%	-

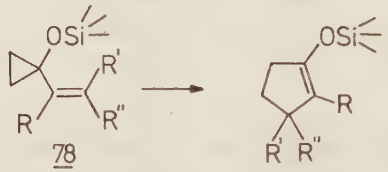
Bemerkungen: Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf eigene Versuche.
In den genannten Literaturstellen wurden die Verbindungen zwar erstmals, aber z.T. auf anderem Weg synthetisiert.

Neben der Umwandlung von Carbonylverbindungen in die entsprechenden Silylenolether führen auch andere Wege zu dieser Substanzklasse. So lassen sich cyclische Olefine 76 unter $Co_2(CO)_8$-Katalyse mit Silanen und Kohlenmonoxid in guten Ausbeuten zu exocyclischen Siloxyalkenen 77 umsetzen[108].



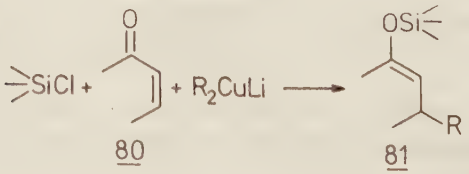
76 77

Vinylcyclopropyl-silylether 78 können durch thermische Umlagerung in Siloxycyclopentene 79 umgewandelt werden[109].



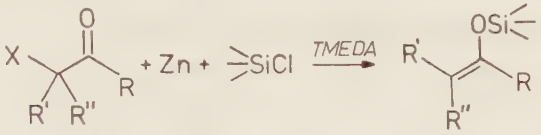
78 79

Weiterhin kann man Enone 80 regiospezifisch in die entsprechenden Silylenolether 81 überführen[74].



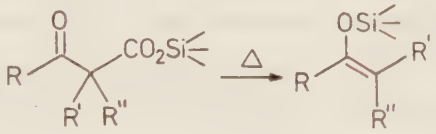
80 81

Auch α-Halogenketone 82 lassen sich regiospezifisch in die entsprechenden Silylenolether 83 umwandeln[110].



82 83

Weitere regiospezifische Erzeugung von Silylenolether 83 kann durch thermische Decarboxylierung von Trimethylsilyl-β-ketoestern 84 bewirkt werden[58,111].



84 83

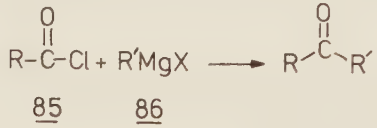
Weitere Methoden findet man bei RASMUSSEN[74].

4.2 α-t-BUTYLIERUNG VON KETONEN

4.2.1 Untersuchungsstrategie

Die zu butylierenden Ketone wurden in offenkettige und cyclische Vertreter unterteilt. Während offenkettige t-butylierte Ketone prinzipiell auch nach der Methode von COOK[112] aus den entsprechenden Säurechloriden, wie 85, und Alkylmagnesiumverbindungen, wie 86, synthetisiert

werden können (wobei die Schwierigkeit in der Darstellung der sperrigen Ausgangsverbindung 85 bzw. 86 liegt), existiert für die Synthese cyclischer α-t-butylierter Ketone bisher kein allgemein anwendbares Verfahren.



85 86

Die ersten orientierenden Versuche zur Prüfung des Konzepts (siehe Abschnitt 3.1) wurden daher an cyclischen Ketonen durchgeführt. Speziell am Beispiel des Cyclohexanons sollten die Reaktionsbedingungen so optimiert werden, daß durch eine zu erreichende Mindestausbeute von 70% (69 - 87) die präparative Attraktivität dieser Methode gesichert sein sollte (siehe Abschnitt 4.2.2).

69 87

Das zentrale Orientierungskriterium bei den Untersuchungen stellten die ^{1}H-NMR-Spektren der Reaktionslösungen dar. Die Untersuchungen wurden meist in Methylenchlorid als Lösungsmittel durchgeführt. Dadurch war es auch einfach, den Reak-

tionsverlauf mit Hilfe der NMR-Spektroskopie zu verfolgen. Abbildung 1 zeigt die NMR-Spektren einer solchen Reaktion vor und nach der Umsetzung.

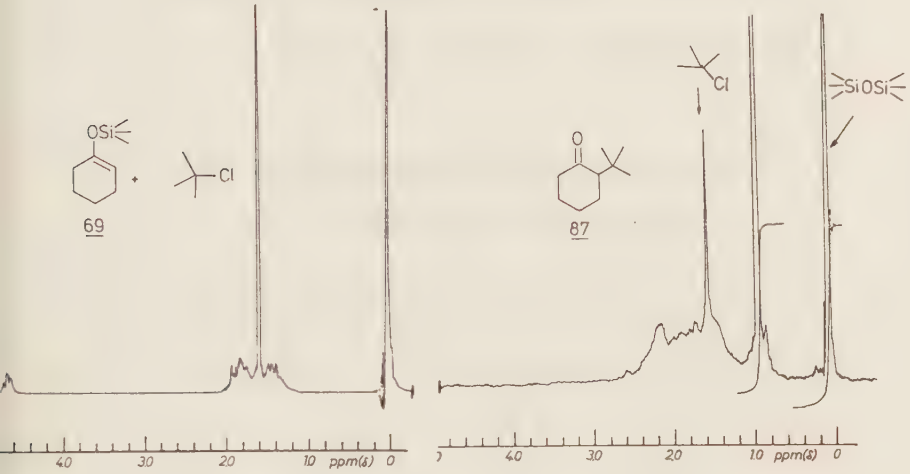


Abb. 1 ^{1}H-NMR-Spektren der Umsetzung 69 → 87, aufgenommen in Methylenchlorid bei 60 MHz.

a) Spektrum der Reaktionslösung vor der Katalysatorzugabe.

b) Spektrum der hydrolysierten Reaktionslösung nach erfolgreicher Umsetzung.

Die einzige auffällige Änderung auf der NMR-Skala ist die Verschiebung der t-Butylgruppe. Da t-Butylgruppen, die an ein C-Atom gebunden sind, stets im Bereich δ = 0.9-1.1 ppm als Singulett erscheinen, während das Signal des t-Butylhalogenids zwischen δ = 1.5-1.7 ppm auftritt, läßt sich

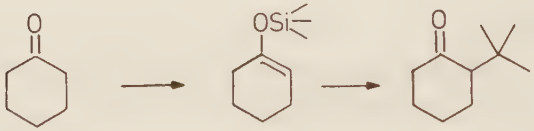
durch einfache Integration der t-Butylgruppe bzw. der Trimethylsilylgruppe der Umsatz abschätzen.

Das Verhältnis: $\frac{\text{Integral t-Butylprotonen}}{\text{Integral Trimethylsilylprotonen}} \times 100$

ergibt den ungefähren Umsatz in Prozent.

4.2.2 Optimierung der Reaktionsbedingungen bei der t-Butylierung von Cyclohexanon

Für diese erste Testreihe war die Umwandlung des Cyclohexanons in das 2-t-Butylcyclohexanon (87) ausgewählt worden, da 87 als Vergleichssubstanz auch auf unabhängigem Weg dargestellt werden konnte (siehe 4.2.3).



69 87

Als Alkylierungsagenz wurde zunächst t-Butylchlorid eingesetzt. Dabei wurden zwei verschiedene Möglichkeiten der Reaktionsführung getestet.

Bei Verfahren A wurden Alkylierungsmittel und Silylenolether vorgelegt und die LEWIS-Säure zugetropft.
Bei Verfahren B wurden Alkylierungsmittel und LEWIS-Säure vorgelegt und der Silylenolether zugetropft.

Variiert wurden ferner die LEWIS-Säure, die Reaktionszeit, die Temperatur sowie das Lösungsmittel. Tabelle IX zeigt die Ergebnisse dieser ersten Testreihe, wobei zu bemerken ist, daß eine vollständige systematische Optimierung aus Zeitgründen nicht angestrebt wurde. Dennoch waren und sind die Ergebnisse für weitere Untersuchungen richtungsweisend.

TABELLE IX: Testansätze zur Optimierung der Darstellung von 2-t-Butylcyclohexanon 87

Katalysator	Mol Katalysator	Mol t-Butylchlorid	Lösungsmittel	Reaktionstemp. (°C)	Reaktionszeit	Umsatz (%)	Reaktionsverfahren (siehe auch S.)
$AlCl_3$	1.	1.5	CH_3NO_2	-20/0	1h/20h	40	A)
"	1.	1.5	CH_3NO_2	-20/0	1h/20h	30	B)
"	0.1	1	-	-10	1h	<5	A)
"	0.1	1.	-	-15	1h	<5	B)
"	0.1	1.	-	-20-RT	20h	<5	A)
$FeCl_3$	0.1	1.	-	-20-RT	20h	45	A)
"	1.	1.	CH_2Cl_2	-20-RT	20h	47	A)
"	.3	1.5	-	-18-RT	15h	30	A)
"	.3	1.5	CH_2Cl_2	-10	1h	28	B)
"	.5	1.	"	-15	3h	45	A)
"	.5	2.	"	-15	3h	70	A)
"	.1	2.	"	-15	3h	53	A)
"	.1	2.	CH_3NO_2	-15	3h	58	A)
$TiCl_4$	1.	1.	CH_2Cl_2	-20	2h	46	B)
"	1.	1.	"	-20	2h	73	A)
"	1.	1.	"	-40	2h	86	A)
"	.1	1.	"	-20	3h	10	A)
$ZnCl_2$	.1	1.5	"	RT	2d	30	A)
"	.1	1.5	"	RT	3d	52	A)

Schon die ersten Ansätze mit dem von BOLDT[61-64] benutzten Aluminiumchlorid waren erfolgreich. Äquimolare Mengen Aluminiumchlorid ergaben bei -20°C 40% 2-t-Butylcyclohexanon 87, während katalytische Mengen nur eine Umsetzung von ca. 5% bewirkten. Mit Eisen(III)chlorid bei -15°C ließ sich die Umsetzung auf fast 70% steigern. Die Anwendung von Titantetrachlorid in Methylenchlorid bei -40°C brachte eine weitere Ausbeutesteigerung auf 85%.

Auffällig war hier die Tatsache, daß das Vorgehen nach Verfahren B in allen Fällen zu einer Verschlechterung der Ausbeute gegenüber Verfahren A führte.

Weitere Untersuchungen mit Zinkchlorid und auch mit Zinntetrachlorid ergaben nur Umsetzungen unter 50%.

Obwohl längst nicht alle denkbaren LEWIS-Säuren geprüft wurden*), zeigen die obigen orientierenden Versuche, daß Titantetrachlorid und Eisen(III)chlorid die LEWIS-Säuren der Wahl sind. Eisen(III)chlorid hat den Vorzug, daß nur katalytische Mengen erforderlich sind, allerdings bei längeren Reaktionszeiten. Titantetrachlorid ist insofern vorteilhaft, als die Reaktionen sehr rasch verlaufen. Bei der Verallgemeinerung bzw. Übertragung der Reaktion auf andere Ketone wurde in der Regel Verfahren A bei tiefen Temperaturen mit Titantetrachlorid als LEWIS-Säure, im folgenden als Standardverfahren bezeichnet, ausgewählt (siehe S. 155f).

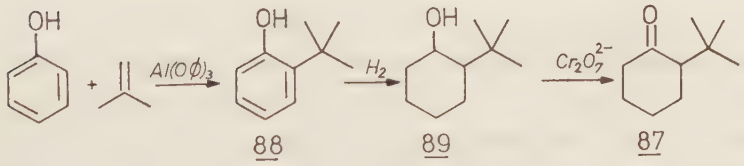
*) Weitere LEWIS-Säuren wurden bei der t-Butylierung von Aceton und Butyraldehyd getestet (siehe 4.5).

4.2.3 α-t-Butylierung von cyclischen Ketonen

4.2.3.1 Präparative Beispiele

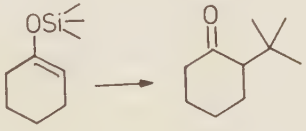
A) 2-t-Butylcyclohexanon

Das 2-t-Butylcyclohexanon (87) ist der bisher bekannteste Vertreter der cyclischen α-t-alkylierten Ketone. Bereits 1947 wurde 87 von SCHMERLING[113] durch Hydrierung und Oxydation von 2-t-Butylphenol 88 synthetisiert. Allerdings bereitete die Synthese von 88 lange Zeit Schwierigkeiten, da bei der Butylierung von Phenol bevorzugt meta- und para-Butylierung beobachtet wurde[114]. Erst 1963 ist es gelungen, 87 in 45%iger Gesamtausbeute aus Phenol herzustellen[115]:



88 89 87

Durch Umsetzung von 1-Trimethylsiloxycyclohexen (69) nach dem Standardverfahren (siehe Abschnitt 4.2.2) bildete sich 87 zu etwa 90%. Durch Destillation konnte reines 87 in 72%iger Ausbeute gewonnen werden.



69 87

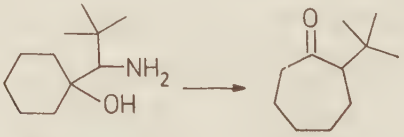
Die Identität von 87 konnte sowohl durch spektroskopische Methoden als auch durch gaschromatographischen Vergleich mit authentischem 87 bewiesen werden.

87 gehört zu den sterisch anspruchsvollen Verbindungen. Es gelingt daher ohne Schwierigkeiten, 87 mit sperrigen Boranen, wie Diisoamylboran oder Dicyclohexylboran, zum reinen cis-Alkohol zu reduzieren[116]. Auch über stereoselektive Reaktionen mit GRIGNARD-Verbindungen wurde berichtet[117].

Industrielle Anwendung fand 87 bisher als pfefferminzartiger Riechstoff[118].

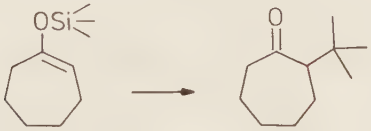
B) 2-t-Butylcycloheptanon

Das 2-t-Butylcycloheptanon (91) wurde erstmals 1958 durch Ringerweiterung des schwer zugänglichen Aminalkohols 90 dargestellt[119]. Auch durch Ringerweiterung von 87 mit Diazomethan entsteht 91 in 20%iger Ausbeute[120].



90 91

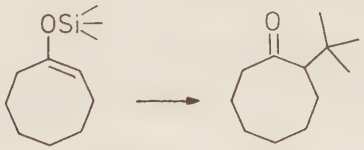
Das eigene Standardverfahren unter Einsatz des Silylenolethers 73 ergab 91 zu 83%. Durch Destillation konnte reines 91 in 66%iger Ausbeute isoliert werden.



73 91

C) 2-t-Butylcyclooctanon

2-t-Butylcyclooctanon (92) ist bisher in der Literatur nicht beschrieben worden. Durch Umsetzung von 1-Trimethylsiloxycycloocten (74) nach dem Standardverfahren bildete sich 92 zu etwa 89%. Durch Destillation konnte reines 92 in 76%iger Ausbeute isoliert werden.



74 92

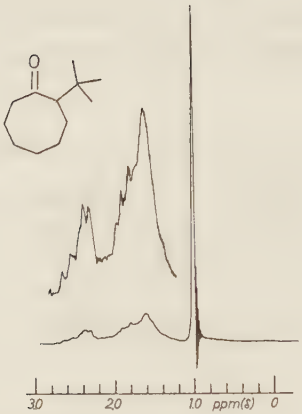
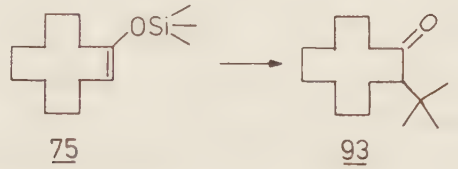


Abb. 2 ^{1}H-NMR-Spektrum des 2-t-Butylcyclooctanon 92 in CCl_4 bei 60 MHz.

92 ist eine farblose Flüssigkeit mit einem Siedepunkt von 78°C/8 Torr. Das NMR-Spektrum (Abb. 2) zeigt das erwartete Singulett der t-Butylgruppe bei δ = 1 ppm. Das IR-Spektrum zeigt die Carbonylbande bei 1702 cm^{-1}. Sowohl die Elementaranalyse als auch das Massenspektrum (Molpeak 182) bestätigen die angegebene Konstitution. Die massenspektroskopischen Daten der t-alkylierten Ketone sind im experimentellen Teil angegeben bzw. werden in Abschnitt 7.1 diskutiert.

D) 2-t-Butylcyclododecanon

Auch 2-t-Butylcyclododecanon (93) ist eine neue Verbindung. Sie wurde analog den vorigen Beispielen aus dem Silylenolether 75 hergestellt. Die Umsetzung betrug laut NMR-Spektrum des Rohproduktes 72% . Reines 93 konnte in 66%iger Ausbeute destillativ isoliert werden.



75 93

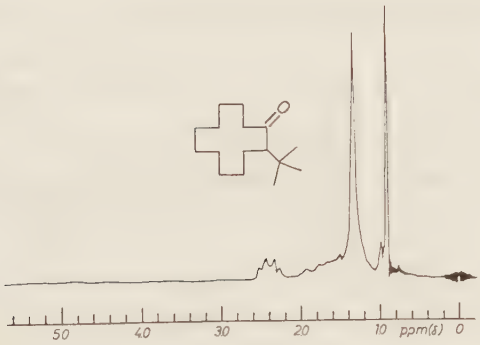
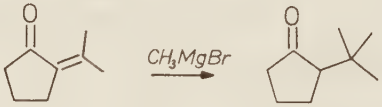


Abb. 3 ^{1}H-NMR-Spektrum des 2-t-Butylcyclododecanons (93) in CCl_4 bei 60 MHz

93 ist eine farblose Flüssigkeit, deren Siedepunkt bei 130°C/4 Torr liegt. Das ^{1}H-NMR-Spektrum (Abb. 3) steht im Einklang mit der erwarteten Struktur, ebenso das IR-Spektrum, das Massenspektrum und die Elementaranalyse.

E) 2-t-Butylcyclopentanon

Das 2-t-Butylcyclopentanon (95) wurde 1972 erstmals durch Methylmagnesiumbromidaddition an 94 dargestellt[121].



94 95

Auch nach dem COREY-Verfahren (S.25 Schema 3) konnte 95 in guter Ausbeute hergestellt werden[71].

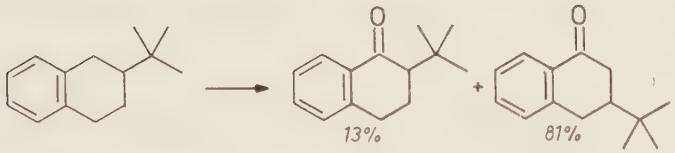
Durch Umsetzung von Trimethylsiloxycyclopenten (68) nach dem Standardverfahren bildete sich 95 zu 76%. Durch Destillation wurde reines 95 in 67%iger Ausbeute isoliert.

68 95

F) 2-t-Butyl-α-tetralon

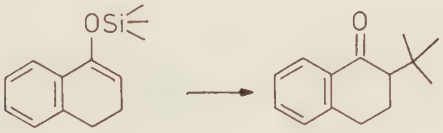
Durch Oxidation von 2-t-Butyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (96) konnte 2-t-Butyl-α-tetralon (97) in 13%iger Ausbeute

neben 3-t-Butyl-α-tetralon (98) erstmals isoliert werden[122].



96 97 98

Das Standardverfahren unter Einsatz des Silylenolethers 71 ergab 97 zu 91%. Durch Destillation wurde reines 97 in 77%iger Ausbeute erhalten. Es handelt sich hier um eine chemoselektive Alkylierung, da der aromatische Ring nicht alkyliert wird.



71 97

G) 2,6-Di-t-butylcyclohexanon

Das 2,6-Di-t-butylcyclohexanon (100) wurde bereits 1957 durch Hydrierung von 2,6-Di-t-butylphenol (99) hergestellt. Hierbei entstanden die beiden Stereoisomeren von 100

e,e und e,a im Verhältnis vier zu eins[123]. Über eine Konformationsanalyse und erfolgreiche Isomerisierung von trans-100 zu cis-100 mit t-Butanolat berichtet RICKBORN[124].

99 100

Durch Umsetzung von 2-t-Butyl-1-trimethylsiloxycyclohexan (66) nach dem Standardverfahren bildete sich 100 zu 90%. Die Destillation lieferte eine Ausbeute von 70% an 100 mit einem e,e/e,a-Verhältnis von nahezu 1:1.

66 100

Dieses Beispiel beinhaltet gleich drei interessante Aspekte. Es ist möglich, zwei tertiäre Alkylgruppen in α-Stellung zur Carbonylgruppe einzuführen, wenngleich an zwei verschiedenen C-Atomen. Ferner zeichnet sich eine Regiospezifität ab; auf dieses Problem wird in einem gesondertem Kapitel (siehe Abschnitt 4.2.5) näher eingegangen. Schließlich gibt das

außergewöhnliche Isomerenverhältnis von 1:1 Anlaß zu Überlegungen hinsichtlich der Stereochemie der Alkylierung (siehe Abschnitt 7.2).

4.2.3.2 Diskussion

Die bisherigen Beispiele zeigen, daß mit dem hier entwickelten Verfahren cyclische Ketone beliebiger Ringgröße in guten Ausbeuten in α-Stellung t-butyliert werden können. Auch zweifache t-Butylierungen an der α- und α'-Position können erfolgreich durchgeführt werden. Am Beispiel des Silylenolethers von α-Tetralon wird ersichtlich, daß die Methode chemoselektiv ist.

4.2.4 Beispiele für die α-t-Butylierung von offenkettigen Ketonen

Aufgrund der Erfahrungen bei den Optimierungsversuchen bzw. bei den α-t-Butylierungen von cyclischen Ketonen lag es nahe, das Standardverfahren (Titantetrachlorid, Methylenchlorid bei tiefen Temperaturen) auch bei den Alkylierungen von offenkettigen Ketonen anzuwenden. Wie an Hand der nachstehenden Beispiele*) zu erfahren ist, führte dies in der Tat fast immer zum Erfolg. Lediglich bei dem Grundkörper,

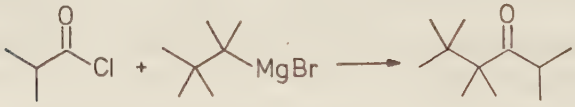
---

*) Weitere erfolgreiche t-Butylierungen von offenkettigen und cyclischen Ketonen sind im Abschnitt über die Regiospezifität (4.2.5) beschrieben.

dem 'kleinen' Aceton, erwies sich Titantetrachlorid als wenig wirksam, so daß in diesem Fall die Suche nach besseren LEWIS-Säuren unternommen wurde.

A) 2,4,4,5,5-Pentamethylhexanon-(3)

Das 2,4,4,5,5-Pentamethylhexanon-(3) (103) wurde erstmals 1975 von DUBOIS et al. aus dem Säurechlorid 101 und dem Alkylmagnesiumchlorid 102 in 37%iger Ausbeute erhalten[125].



101 102 103

Die C-C-Verknüpfung unter Bildung des hexasubstituierten Ethans war auf einer früheren Synthesestufe vorgenommen worden.

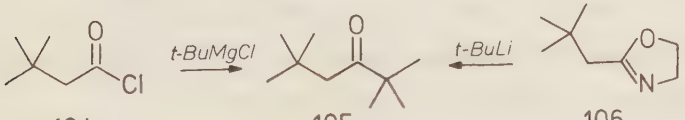
Nach der Standardmethode konnte 2,4-Dimethyl-3-trimethylsiloxypenten-(2) (62) zu 64% in 103 umgewandelt werden. Die Ausbeute an isoliertem 103 betrug 50%. Die Umwandlung 62 → 103

62 103

ist bemerkenswert, denn es handelt sich um eine C-C-Verknüpfung unter Bildung eines Produktes mit zwei benachbarten quartären C-Atomen! Wie aus den nachstehenden Abschnitten zu erkennen ist, ist diese ungewöhnliche Eigenschaft allgemein. Sie gilt sowohl für offenkettige als auch für cyclische Ketone. Die wenigen in der Literatur bekannten Methoden zur Herstellung von hexasubstituierten Ethanen sind mehrstufig und beruhen meist auf dem Prinzip der Verknüpfung der quartären C-Atome durch Radikaldimerisation. Diese Methoden sind von konkurrierenden Disproportionierungs- und Dimerisierungsreaktionen begleitet und verlaufen durchweg mit mäßigen Ausbeuten (0.5-20%)[126].

B) 2,2,5,5-Tetramethylhexanon-(3)

Das 2,2,5,5-Tetramethylhexanon-(3) (105) wurde bereits 1938 von WHITMORE durch Reaktion des in mehreren Stufen zugänglichen α-t-Butylessigsäurechlorids (104) mit t-Butylmagnesiumchlorid in 71%iger Ausbeute synthetisiert[127]. DUBOIS konnte 1973 eine neue Synthese aus dem Oxazolin 106 hinzufügen[128].



104 105 106

Das aus Pinakolon gewonnene 3,3-Dimethyl-2-trimethylsiloxybuten-(1) (67) konnte nach den Standardverfahren zu 78% in 105 umgewandelt werden. Durch Destillation wurde reines 105 in 69%iger Ausbeute isoliert.

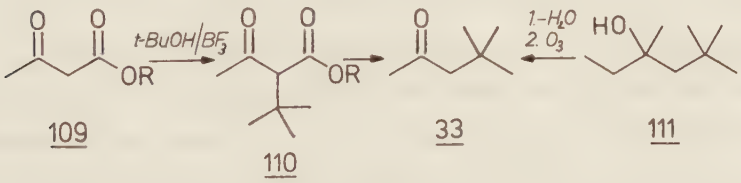
67 105

C) 4,4-Dimethylpentanon-(2)

Die α-t-butylierte Form des Acetons, also das 4,4-Dimethylpentanon-(2) (33), wurde bereits 1877 von BUTLEROW[129] bei Untersuchungen über Oxidationsprodukte des Diisobutens 107 isoliert. 33 ist nicht nur der Grundkörper der t-alkylierten Ketone, sondern es wurde auch als erster Vertreter synthetisiert. Es ist bereits auf sechs verschiedenen Wegen gewonnen worden und als einziges t-butyliertes Keton kommerziell erhältlich. So wurde es von SCHMERLING durch FRIEDEL-CRAFTS-Alkylierung von 2-Chlorpropen 41 synthetisiert[67] (siehe S. 24). Eine russische Arbeitsgruppe konnte 33 durch Hydratisierung von 4,4-Dimethylpentin-(2) (108) gewinnen[130].

107 33 108

WHITEMORE erhielt 33 als Nebenprodukt bei Untersuchungen über die sauer katalysierte Dimerisierung von Tetramethylethylen[131]. Durch Ozonolyse von 5,5,3-Trimethylhexanol-(3) (111) wurde 33 in 50%iger Ausbeute erhalten[132]. Schließlich konnte 33 auch durch Hydrolyse und Decarboxylierung des 2-t-Butylacetessigsäureethylesters (110) synthetisiert werden[133]. 110 wurde durch t-Butylierung von Acetessigester 109 mit t-Butanol und Bortrifluorid gewonnen, einem Verfahren, welches dem von BOLDT[61-64] später angewandten Syntheseprinzip sehr ähnelt.



109 110 33 111

Erste Versuche, mit dem Standardverfahren den Silylenolether 45 zu t-butylieren, waren praktisch erfolglos. Trotz Variation der Versuchsbedingungen (siehe Tab. XII, S. 95) konnten nie mehr als 10% des gewünschten Produktes 33 im ^{1}H-NMR-Spektrum des Rohproduktes nachgewiesen werden.

45 33

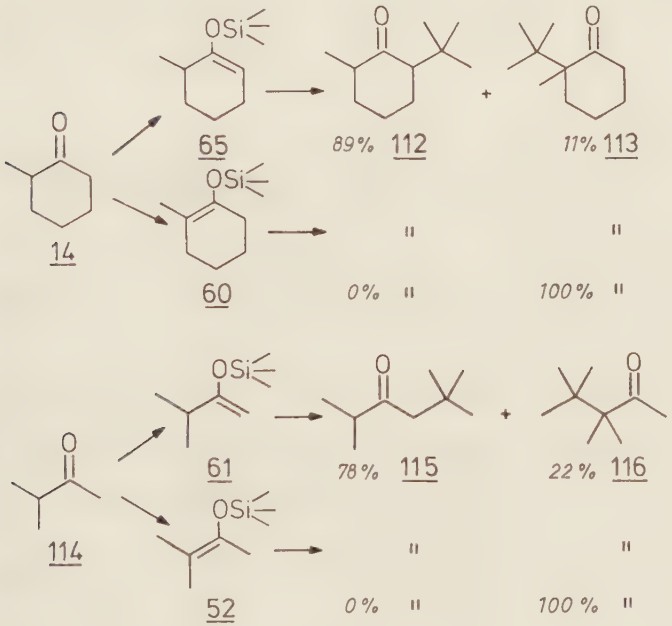
Obwohl kein Versuch zur Aufklärung der unerwünschten Nebenprodukte unternommen wurde, ist die Polymerisation bzw. die Polykondensation (vgl. Schema 5, S. 33) wahrscheinlich. Es wurde die Bildung von harzigem Bodensatz beobachtet.

Bei den bisher beschriebenen erfolgreichen t-Butylierungen wurden durchweg Silylenolether verwendet, welche sperriger waren als der relativ kleine Grundkörper 45. Daß 45 in keiner Weise räumlich abgeschirmt ist, dürfte zu seiner hohen Empfindlichkeit bzw. Reaktivität beitragen+). Es erschien daher sinnvoll, andere LEWIS-Säuren und mildere Bedingungen für die Reaktion 45 → 33 zu wählen. Über die Ergebnisse solcher Untersuchungen wird in Abschnitt 4.5 berichtet.

+) Diese Hypothese wird durch die Beobachtung untermauert, wonac Diethylketon sehr glatt t-butyliert werden kann; J.Chatziiosifidis, unveröffentliche Ergebnisse, Universität Marburg 1978.

4.2.5 Untersuchungen zur Regiospezifität der t-Butylierung von Ketonen

Wie schon erwähnt, lassen sich unsymmetrische Ketone regioselektiv entweder in die kinetischen oder in die thermodynamischen Silylenolether überführen, z.B. 14 → 65 bzw. 14 → 60 [28] und 114 → 61 bzw. 114 → 52 (siehe Tabelle VIII, S. 41).



Es stellte sich nun die Frage, ob die entscheidende, sich daran anschließende t-Butylierung regiospezifisch verläuft. Dazu wurden die Silylenolether 52, 60, 61 und 65 nach dem Standardverfahren umgesetzt und die Rohprodukte gaschromatographisch untersucht. Es ergab sich, daß die Umsetzung

der thermodynamischen Silylenolether vollständig regiospezifisch verläuft, während bei den kinetisch gebildeten Silylenolethern 61 und 65 die Regiospezifität Temperaturabhängigkeit zeigt. Bei -40°C verlief die Umsetzung zu 112 zu 70% regiospezifisch, während bei -80°C die Regiospezifität schon 89% betrug. Möglicherweise isomerisieren die Silylenolether teilweise unter den Reaktionsbedingungen. Tabelle X gibt genaueren Aufschluß über die durchgeführten Umsetzungen.

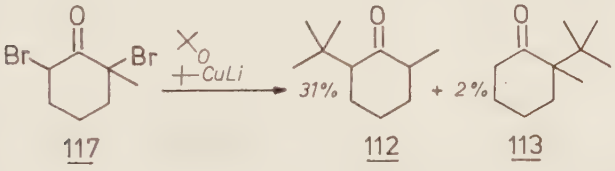
TABELLE X: Regiospezifität der t-Butylierung von unsymmetrischen Ketonen nach dem Standardverfahren

Temperatur	Keton	Zusammensetzung Silylenolether		Produkt	Regiospezifität
-40°C	14	kin.	90%	63%	70%
		therm.	10%	37%	
-80°C	14	kin.	90%	80%	89%
		therm.	10%	20%	
-40°C	14	kin.	9%	8%	100%
		therm.	91%	92%	
-40°C	114	kin.	77%	60%	78%
		therm.	23%	40%	
-40°C	114	kin.	27%	14%	100%
		therm.	73%	86%	

Im folgenden (A-D) werden die Darstellungen der einzelnen Verbindungen diskutiert.

A) 2-t-Butyl-6-methylcyclohexanon

POSNER konnte 1973 2-t-Butyl-6-methylcyclohexanon (112) durch nucleophile t-Butylierung von 2,6-Dibrom-2-methylcyclohexanon (117) neben dem isomeren 2-t-Butyl-2-methylcyclohexanon (113) erhalten[134].



117 112 113

Durch Umsetzung von 1-Trimethylsiloxy-6-methylcyclohexen (65) nach dem Standardverfahren bei -80°C bildete sich 112 zu 85%. Durch Destillation wurde 112 in 77%iger Ausbeute isoliert. Die Regiospezifität der Umsetzung betrug 89%.

65 112

B) 2-Methyl-2-t-butylcyclohexanon

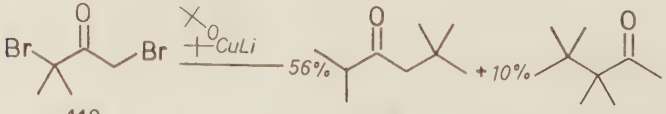
Wie unter A) beschrieben, konnte 2-Methyl-2-t-butylcyclohexanon (113) durch nucleophile t-Butylierung von 2,6-Dibrom-2-methylcyclohexanon (117) in 2%iger Ausbeute erhalten werden[134].

Nach dem Standardverfahren konnte 1-Trimethylsiloxy-2-methylcyclohexen (60) zu 90% in 113 umgewandelt werden. Durch Destillation wurde 113 in 79%iger Ausbeute isoliert. Die Regiospezifität der Umsetzung betrug 100%.

60 113

C) 2,5,5-Trimethylhexanon-(3)

POSNER erhielt 2,5,5-Trimethylhexanon-(3) (115) durch nucleophile t-Butylierung von 1,3-Dibrom-3-methylbutanon-(2) (118) neben dem isomeren 116[134].



118 115 116

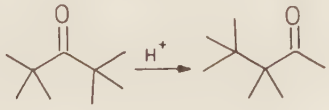
Nach dem Standardverfahren konnte 3-Methyl-2-trimethylsiloxybuten-(1) (61) bei -40°C zu 88% in 115 umgewandelt werden. Die Destillation ergab 115 in 71%iger Ausbeute.

61 115

Die Regiospezifität der Umsetzung betrug 78%. Vermutlich läßt sie sich bei -80°C steigern.

D) 3,3,4,4-Tetramethylpentanon-(2)

Das 3,3,4,4-Tetramethylpentanon-(2) (116) wurde erstmals 1956 durch Umlagerung von 2,2,4,4-Tetramethylpentanon-(3) (119) in 85%iger Ausbeute erhalten[135].



119 116

Wie unter C) beschrieben, konnte 116 auch durch nucleophile t-Butylierung von 118 in 10%iger Ausbeute gewonnen werden[134].

Nach dem Standardverfahren ließ sich 3-Methyl-2-trimethylsiloxybuten-(2) (52) zu 95% in 116 umwandeln. Durch Destillation konnte 116 in 90%iger Ausbeute isoliert werden. Die Regiospezifität der Umsetzung betrug 100%.

52 116

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die α-t-Butylierung nach dem Standardverfahren sowohl bei offenkettigen als auch bei cyclischen Silylenolethern praktisch regiospezifisch verläuft. Hervorzuheben ist die ungewöhnliche Verknüpfung zweier tertiärer C-Atome in den Beispielen 113 und 116, wodurch eine weitere allgemeine Eigenschaft der Methode illustriert worden ist.

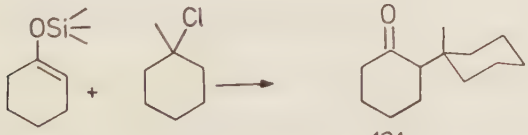
4.3 ALLGEMEINE TERTIÄRE α-ALKYLIERUNG VON KETONEN

Obwohl die t-Butylierungen im allgemeinen glatt verliefen, stellte sich die Frage, ob auch andere t-Alkyl-Reste in gleicher Weise eingeführt werden können.

Die tertiäre Alkylierung von Ketonen nach dem Standardverfahren ließ sich in allen weiteren Beispielen ohne Optimierungsuntersuchungen problemlos durchführen.

4.3.1 Methylcyclohexylchlorid als Alkylierungsmittel

1-Methylcyclohexylchlorid (120) ist eine bekannte Verbindung, die durch Umsetzung von Cyclohexanon mit Methylmagnesiumbromid und anschließende S_N-Reaktion mit konzentrierter Salzsäure erhalten wurde. Die Reaktion des Silylenolethers 69 mit 120 nach dem Standardverfahren (Titantetrachlorid, Methylenchlorid, bei tiefen Temperaturen) ergab das 2-(1-Methylcyclohexyl)-cyclohexanon (121), das zu 45% destillativ isoliert werden konnte. Es handelt sich um eine neue Verbindung. 121 ist eine farblose Flüssigkeit, deren Siedepunkt bei 110°C/2 Torr liegt. Lediglich die Methylprotonen zeigen im ^{1}H-NMR-Spektrum (Abb. 4) ein scharfes Signal bei δ = 1.0 ppm.



69 120 121

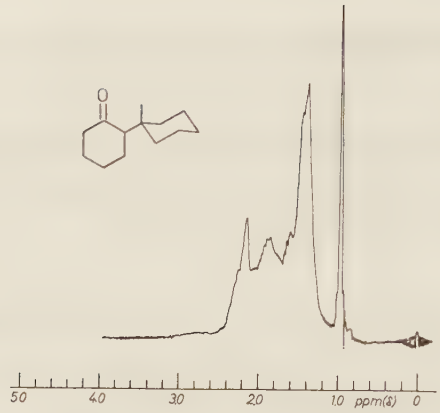


Abb. 4 ^{1}H-NMR-Spektrum des 2-(1-Methylcyclohexyl)-cyclohexanons (121) in CCl_4 bei 60 MHz.

4.3.2 Methylcyclopentylchlorid als Alkylierungsmittel

Das aus Cyclopentanon leicht zugängliche 1-Methylcyclopentylchlorid (122) ließ sich ebenfalls mit 69 nach dem Standardverfahren umsetzen. Das in der Literatur noch nicht beschriebene 2-(1-Methylcyclopentyl)-cyclohexanon (123) entstand zu 80%. Durch Destillation konnte reines 123 in 65%-iger Ausbeute isoliert werden.

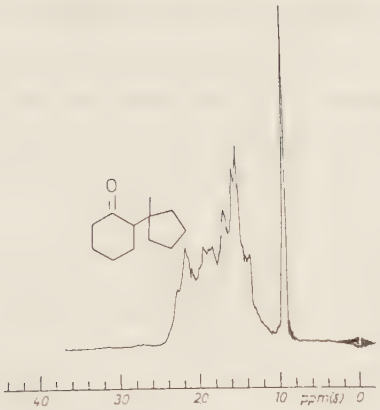


Abb. 5 ^{1}H-NMR-Spektrum des 2-(1-Methylcyclopentyl)-cyclohexanons (123) in CCl_4 bei 60 MHz.

123 ist eine farblose Flüssigkeit mit einem Siedepunkt von 98°C/3 Torr. Auch hier zeigen nur die Methylprotonen im ^{1}H-NMR-Spektrum ein scharfes Singulett (siehe Abb. 5).

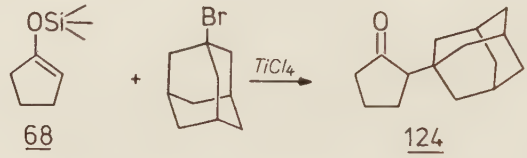
4.3.3 1-Bromadamantan als Alkylierungsmittel

Da α-Adamantylketone pharmakologisch interessant sind (siehe Abschnitt 7.6), wurde 1-Bromadamantan mit einer Reihe von Silylenolethern umgesetzt.

A) 2-(1-Adamantyl)-cyclopentanon

Das bisher nicht beschriebene 2-(1-Adamantyl)-cyclopentanon (124) konnte durch Umsetzung des Silylenolethers 68 mit

1-Bromadamantan nach dem Standardverfahren zu 78% dargestellt werden. Umkristallisation aus Methanol ergab reines 124 in 66%iger Ausbeute als farblosen Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 49°C. Abbildung 6 zeigt das ^{1}H-NMR-Spektrum von 124.



68 124

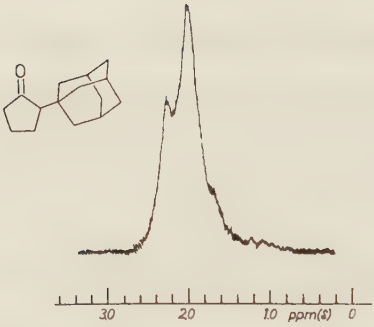
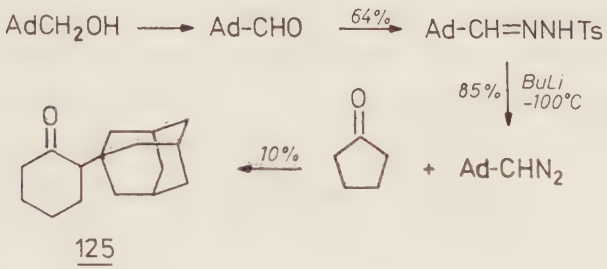


Abb. 6 ^{1}H-NMR-Spektrum des 2-(1-Adamantyl)-cyclopentanons (124) in CCl_4 bei 60 MHz.

B) 2-(1-Adamantyl)-cyclohexanon

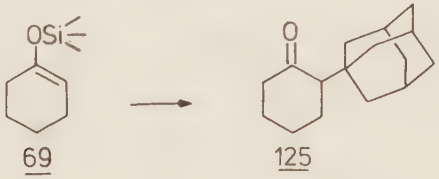
Das 2-(1-Adamantyl)-cyclohexanon (125) wurde 1974 von einer japanischen Arbeitsgruppe erstmals synthetisiert[136].

Folgende Reaktionssequenz gibt die erfolgreiche Synthese wieder:



Auch nach der unter C) näher beschriebenen Methode war 125 zu 30% aus Phenol erhalten worden[137].

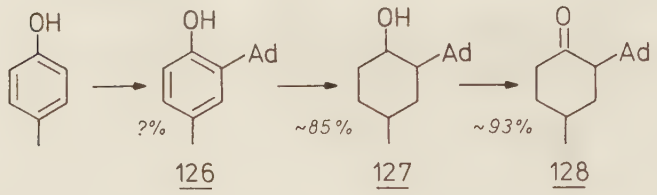
Durch Umsetzung von 69 mit 1-Bromadamantan nach dem Standardverfahren wurde 125 zu 95% gebildet. Nach sorgfältiger Umkristallisation aus Methanol konnten 89% reines 125 isoliert werden (Fp. = 83°C).



C) 2-(1-Adamantyl)-4-methylcyclohexanon

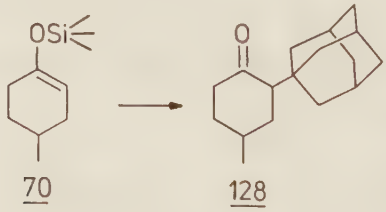
INAMOTO[137] stellte 1975 2-(1-Adamantyl)-4-methylcyclohexanon (128) erstmals her. Dabei ging er von p-Cresol aus,

welches durch FRIEDEL-CRAFTS-Alkylierung in 126 umgewandelt wurde. Katalytische Hydrierung führte zu 127, welches durch Dichromatoxidation in guten Ausbeuten in 128 überführt werden konnte.



126 127 128

Nach dem Standardverfahren konnte der Silylenolether 70 mit 1-Bromadamantan zu 80% in 128 umgewandelt werden.



70 128

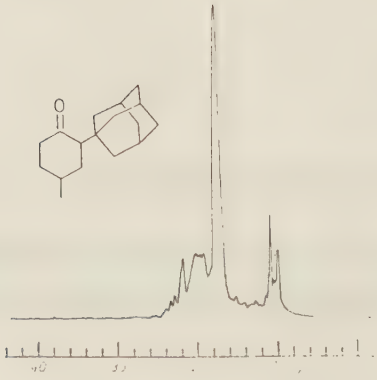
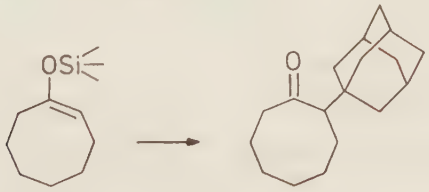


Abb. 7 ^{1}H-NMR-Spektrum des 2-(1-Adamantyl)-cyclopentanons (128) in CCl_4 bei 60 MHz

Reines 128 wurde in 72%iger Ausbeute durch Umkristallisation aus Methanol als weiß-kristalline Substanz mit einem Schmelzpunkt von 52-53°C isoliert. Es handelt sich um ein Isomerengemisch, wie die gaschromatographische Untersuchung ergab (Isomerenverhältnis 1:4; eine Zuordnung der e,e/e,a-Isomeren wurde nicht getroffen). Im ^{1}H-NMR-Spektrum (Abb. 7) sind lediglich die Methylprotonen als scharfes Signal (Dublett) zu erkennen.

D) 2-(1-Adamantyl)-cyclooctanon

Das bisher nicht beschriebene 2-(1-Adamantyl)-cyclooctanon (129) entstand bei der Umsetzung von 74 nach dem Standardverfahren mit 1-Bromadamantan zu 90%. Durch Umkristallisation wurde 129 in 72%iger Ausbeute als kristalline farblose Substanz mit einem Schmelzpunkt von 77°C erhalten.



74 129

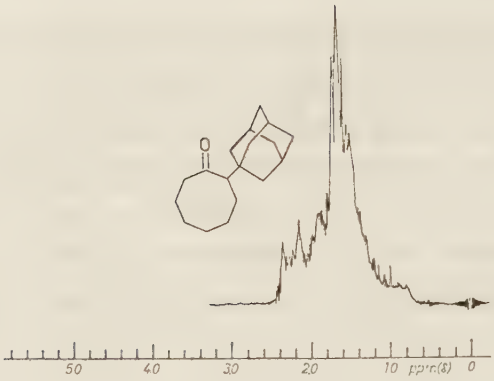


Abb. 8 ^{1}H-NMR-Spektrum des 2-(1-Adamantyl)-cyclooctanons (129) in CCl_4 bei 60 MHz.

E) 2-(1-Adamantyl)-2,4-dimethylpentanon-(3)

Das ebenfalls noch nicht beschriebene 2-(1-Adamantyl)-2,4-dimethylpentanon-(3) (130) bildete sich bei der Umsetzung des Silylenolethers 62 mit 1-Bromadamantan nach dem Standardverfahren zu 75%.

62 130

Durch Umkristallisation aus Methanol wurde reines 130 in 62%iger Ausbeute als weiß-kristalline Substanz mit einem Schmelzpunkt von 55-56°C isoliert. Das ^{1}H-NMR-Spektrum (Abb. 9) stimmt mit der erwarteten Struktur von 130 überein.

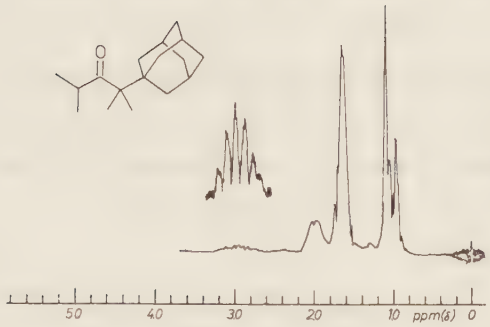


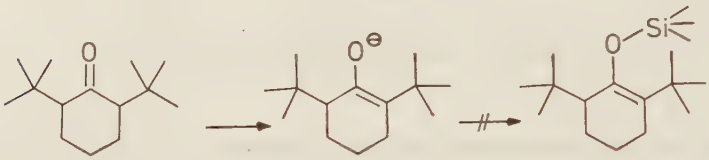
Abb. 9 ^{1}H-NMR-Spektrum des 2-(1-Adamantyl)-2,4-dimethyl-pentanon-(3) (130) in CCl_4 bei 60 MHz.

4.4 VERSUCHE ZUR ZWEIFACHEN TERTIÄREN α-ALKYLIERUNG

Während die Einführung von zwei t-Butylgruppen an der α- bzw. α'-Position eines Ketons durchaus möglich ist, wie die Darstellung des 2,6-Di-t-butylcyclohexanons (siehe S. 55) illustriert, war die Prüfung der Frage notwendig, ob doppelte t-Butylierung an einem C-Atom möglich ist. Es würde sich hier um die Synthese sterisch sehr anspruchsvoller Verbindungen handeln.

Zunächst wurde versucht, beim 2,6-Di-t-butylcyclohexanon (99) eine weitere t-Butylgruppe einzuführen. Das Vorhaben scheiterte jedoch bereits daran, daß der benötigte Silylenolether 132 weder durch Methode C noch durch Methode D

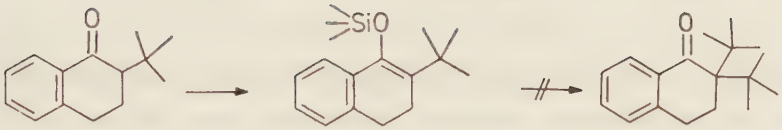
(siehe S. 39-40) erhalten werden konnte. Während bei der Anwendung von Kaliumhydrid (Methode D) die heftige Wasserstoffentwicklung wie erwünscht eintrat und nach ca. 20 Minuten weitgehend beendet war, war der Versuch, das vermutlich entstandene Enolat 131 mit Trimethylsilylchlorid als Silylenolether 132 abzufangen, ohne Erfolg.



100 131 132

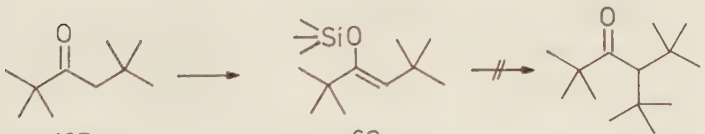
Selbst mehrstündiges Erwärmen auf etwa 35°C führte nicht zur erwarteten Abscheidung von Lithiumchlorid. Möglicherweise ist die sterische Hinderung durch die beiden t-Butylgruppen für diesen überraschenden Effekt verantwortlich.

Als zweites System wurde das 2-t-Butyl-α-tetralon 97 getestet. Hier konnte der Silylenolether 64 mit Kaliumhydrid als Base (Methode D) praktisch quantitativ erhalten werden (siehe Abschnitt 4.1). Anschließende t-Butylierung nach dem Standardverfahren war erfolglos. Das gewünschte Produkt 133 ließ sich nicht nachweisen. Neben nicht aufgeklärten Nebenprodukten (möglicherweise Produkte der t-Butylierung am aromatischen Ring) konnte nur Ausgangsverbindung 97 erhalten werden.



97 64 133

Als drittes System wurde das t-butylierte Pinakolon 105 untersucht. Die Darstellung des benötigten Silylenolethers 63 wurde bereits in Abschnitt 4.1 beschrieben. Versuche, 63 nach dem Standardverfahren mit t-Butylchlorid als auch mit Adamantylbromid zu alkylieren, schlugen fehl.

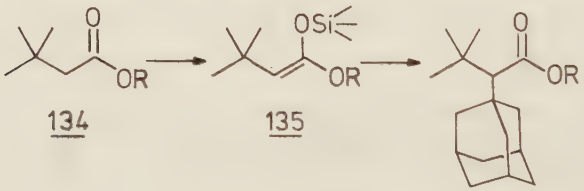


105 63

Beim Versuch der t-Butylierung konnte schon nach wenigen Minuten durch ^{1}H-NMR-Spektroskopie der Reaktionslösung eine quantitative Protonierung von 63 zur Ausgangsverbindung 105 nachgewiesen werden. Dies konnte durch Vergleich

mit dem ^{1}H-NMR-Spektrum des Titantetrachlorid-Komplexes von 105 eindeutig belegt werden.

Es ist zwar möglich, daß die obigen Ausgangsverbindungen für zweifache t-Butylierungen nicht ideal sind, die Versuche deuten jedoch auf die Grenzen der sterischen 'Belastbarkeit' der Methode. Dennoch handelt es sich um erste orientierende Versuche, d.h. die Prüfung anderer Reaktionsbedingungen (tiefere Temperatur, andere LEWIS-Säuren) steht noch aus. Relevant ist die von SCHWELLNUS beschriebene Beobachtung, daß bei Estern zweifache t-Alkylierungen sehr wohl möglich sind (134 → 135 → 136)[138].

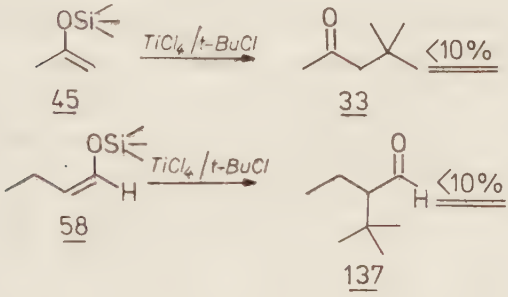


134 135 136

4.5 α-t-BUTYLIERUNG VON ACETON UND BUTYRALDEHYD

Wie in Abschnitt 4.2.4 unter C) bereits erläutert, ist das Standardverfahren mit Titantetrachlorid als LEWIS-Säure zur t-Butylierung von räumlich wenig anspruchsvollen Silyl-

enolethern nicht geeignet. Diese Feststellung konnte durch weitere erfolglose t-Butylierungsversuche nach dem Standardverfahren am Silylenolether des Butyraldehyds (58) bestätigt werden.



Daher war eine erneute Optimierung der Reaktionsbedingungen zur t-Butylierung von empfindlichen Silylenolethern, wie 45 und 58, erforderlich. Am Beispiel der Silylenolether von Aceton und Butyraldehyd (45 und 58) wurde eine zeitlich begrenzte Suche nach geeigneten Katalysatoren durchgeführt, wobei im Falle des Butyraldehyds auch eine präparative Isolierung der gewünschten t-butylierten Carbonylverbindung 137 angestrebt wurde.

Aus arbeitsökonomischen Gründen wurde in der Regel wie bei der Optimierung der t-Butylierung von Cyclohexanon (siehe Abschnitt 4.2.2) vorgegangen. Aus Zeitgründen konnten nicht

alle Parameter (Lösungsmittel, Reaktionszeit, Temperatur, Alkylierungsmittel usw.) systematisch variiert werden. Über die Variation des Alkylierungsmittels wird in einem besonderen Abschnitt berichtet (siehe Abschnitt 4.6).

4.5.1 Allgemeine Überlegungen zur Wahl der LEWIS-Säure

Da die Alkylierung von Silylenolethern mit Alkylhalogeniden nur in Gegenwart einer wirksamen LEWIS-Säure durchgeführt werden kann, liegt der Vergleich mit der FRIEDEL-CRAFTS-Alkylierung von Aromaten und aktivierten Alkenen nahe.

Eine große Anzahl anorganischer Verbindungen ist bisher erfolgreich auf ihre Eignung als FRIEDEL-CRAFTS-Katalysatoren untersucht worden[139]. Bisher gibt es jedoch keine umfassende Theorie, die die optimale Auswahl des Katalysators ermöglicht. Man ist daher weitgehend auf empirische Untersuchungen angewiesen.

Es existieren allerdings einige Anfänge vergleichender systematischer Untersuchungen der Komplexierungsstärke von LEWIS-Säuren. So untersuchte GUTMANN die Chlorid-Ionen-Affinität von LEWIS-Säuren[140] und kam zu folgender Affinitätsreihe:

$$FeCl_3 > SbCl_5 > GaCl_3 > SnCl_4 > BCl_3 > ZnCl_2 > TiCl_4 > SbCl_3 > AlCl_3$$

Es fällt auf, daß Aluminiumtrichlorid in dieser Reihe sehr weit hinten steht, was eigentlich nicht seiner Eigenschaft als sogenannter 'starker' FRIEDEL-CRAFTS-Katalysator entspricht. Die Komplexierungstendenz von Aluminiumtrichlorid zu Sauerstoff- oder Stickstoffatomen ist offensichtlich größer als seine Halogenaffinität. Daher ist Aluminiumtrichlorid in Lösungsmitteln mit Ether-, Amino-, Carbonyl- oder Nitrogruppen usw. ein sehr schlechter Halogenacceptor. Demgegenüber überwiegt bei Eisen(III)chlorid die Halogenaffinität. So wurde in Benzol oder Chloroform, also sauerstoff- und stickstofffreien Lösungsmitteln, folgende Chlorid-Acceptorstärke gefunden[141]:

$$AlCl_3 > FeCl_3 > SnCl_4 > SbCl_5 > SbCl_3$$

Über Gasphasenuntersuchungen zur Bindungsstärke von Metall-Sauerstoff-Bindungen berichten BREWER und ROSENBLATT[142].

Weitere Untersuchungen von LEWIS-Säure-Eigenschaften findet man in der Monographie von GUR'YANOVA[143]. Aber auch diese sowie andere Arbeiten[144-146] konnten keine sicheren Orientierungshilfen bei der Auswahl der Katalysatoren für die hier gewünschten Umsetzungen liefern, zumal der genaue Mechanismus der t-Alkylierungen nicht bekannt ist (vgl. Abschnitt 3.1 und 4.8). Ein etwas umfassenderer Ansatz zur LEWIS-Säure-Base-Theorie wurde kürzlich von JENSEN veröffentlicht[147].

Im nächsten Teil werden die ausgewählten LEWIS-Säuren kurz beschrieben und ihre Wirkungen als Alkylierungskatalysatoren von Silylenolethern aufgeführt.

4.5.2 Ergebnisse der Suche nach geeigneten LEWIS-Säuren

Im folgenden werden die Ergebnisse der Reaktionen mit den LEWIS-Säuren und t-Butylchlorid als Alkylierungsmittel diskutiert. In Tabelle XI und XII (S. 93-95) sind die Ausbeuten und Reaktionsbedingungen der einzelnen Versuche zusammengefaßt.

A) Titantetrachlorid

Titantetrachlorid hat sich für die meisten tertiären Alkylierungen von Silylenolethern als Katalysator der Wahl erwiesen. Bereits bei vielen FRIEDEL-CRAFTS-Alkylierungen, sowie bei den schon erwähnten Aldolkondensationen und MICHAEL-Additionen (siehe Tabelle VII, S. 31) mit Silylenolethern nach MUKAIYAMA als auch bei weiteren Reaktionen[80] hat es sich als ausgezeichneter Katalysator bewährt.

Bei der t-Butylierung des aus Aceton dargestellten Silylenolethers 45 versagte Titantetrachlorid jedoch (siehe Tabelle XII, S. 95). Selbst bei -80°C ließ sich die Umset-

zung nicht über 10% steigern. Ebenso versagte Titantetrachlorid bei der t-Butylierung von n-Butyraldehyd (siehe Tabelle XI, S. 93).

B) Zinkchlorid

Zinkchlorid ist eine häufig verwendete LEWIS-Säure, welche vor allem bei der Chlormethylierung und Alkylierung von Aromaten und Olefinen erfolgreich ist. Es ist bekannt als milder und selektiver Katalysator, der sich bei Reaktionen von Alkylhalogeniden und Alkoholen mit olefinischen Doppelbindungen bewährt hat[148]. Auch bei der MUKAIYAMA-Variante der Aldolkondensation[80,81] zählt Zinkchlorid zu den wirksamen Katalysatoren.

Bei der t-Butylierung des Silylenolethers des Cyclohexanons (69) erwies sich Zinkchlorid durchaus als geeignete LEWIS-Säure, konnte aber mit Titantetrachlorid vor allem auf Grund der langen Reaktionszeit nicht konkurrieren (siehe Tabelle IX, S. 47).

Bei der Umsetzung des Silylenolethers des Acetons (45) mit t-Butylchlorid führte Zinkchlorid zu einem Umsatz im gewünschten Sinne von maximal 60%. Bei dem Silylenolether des Butyraldehyds (58) mit Zinkchlorid wurden ebenso bis zu 50%ige Umsetzungen zum gewünschten 137 beobachtet.

Ein Problem blieb die schlechte Reproduzierbarkeit der durchgeführten Versuche. Es ist bisher in keinem Fall gelungen, Versuche mit Ausbeuten von mehr als 30% auf präparativen Maßstab zu übertragen (vgl. Tabelle XI und XII, S. 93-95).

C) Cadmiumchlorid

Cadmiumchlorid ist eine ziemlich schwache LEWIS-Säure, seine Aktivität als FRIEDEL-CRAFTS-Katalysator ist sehr gering. Es wurde bei Polymerisations- und Halogenierungsreaktionen angewandt[149].

Mit Cadmiumchlorid konnte bei den t-Butylierungsversuchen keine Umsetzung erreicht werden (siehe Tabelle XI, S. 93).

D) Siliciumtetrachlorid

Siliciumtetrachlorid ist bisher mit geringem Erfolg bei Acylierungen als schwacher bzw. milder Katalysator angewandt worden[150].

Bei den t-Butylierungen von Butyraldehyd zeigte es keinerlei Aktivität (siehe Tabelle XI, S. 93).

E) Zinntetrachlorid

Zinntetrachlorid wurde in vielen Fällen bei Alkylierungen und Acylierungen mit Erfolg eingesetzt, wenn bei der Reaktionsdurchführung mildere Bedingungen erforderlich waren[151].

Zwar erwies es sich bei den Alkylierungsversuchen an den Silylenolethern 45 und 58 als aktiv, es konnten jedoch keine Umsetzungen von mehr als 10% erzielt werden (siehe Tabelle XI und XII, S. 93-95).

F) Aluminiumtrichlorid

Aluminiumtrichlorid ist der klassische FRIEDEL-CRAFTS-Katalysator und zählt zu den stärksten bekannten LEWIS-Säuren [152]. Bei der MUKAIYAMA-Variante der Aldolkondensation[81] führte es immerhin zu 55% zum gewünschten Produkt.

Als Alkylierungskatalysator bei den Silylenolethern hat es sich jedoch nicht bewährt. Während es bei der t-Butylierung des Cyclohexanons dem Titantetrachlorid unterlegen ist (siehe Tabelle IX, S. 47), lagen die Ausbeuten beim Aceton und Butyraldehyd unter 10% (siehe Tabelle XI und XII, S. 93-95). Auch eine Desaktivierung des Aluminiumtrichlorids mit äquimolaren Mengen Triethylamin, ein Katalysatorsystem, welches bei der Isopropylierung von Benzol zu enormen Ausbeutesteigerungen geführt hat[153], erwies sich als erfolglos (siehe Tabelle XI, S. 93).

Erwähnenswert ist, daß BOLDT bei der tertiären Alkylierung von Malonsäurederivaten mit Aluminiumtrichlorid befriedigende Erfolge erzielen konnte[61-64].

G) Zirkoniumtetrachlorid

Zirkoniumtetrachlorid gehört zu den guten FRIEDEL-CRAFTS-Katalysatoren sowohl bei Alkylierungs- als auch bei Acylierungsreaktionen[154]. Wie das Titantetrachlorid bildet es 1:1-Komplexe mit Ketonen und Alkylierungshalogeniden. Allerdings sind die Zirkoniumtetrachlorid-Addukte wesentlich instabiler als die entsprechenden Titan-Komplexe[155].

Bei der Alkylierung der Silylenolether 45 bzw. 58 zeigte sich Zirkoniumtetrachlorid als geeigneter Katalysator. Bei der t-Butylierung von Butyraldehyd konnten immerhin Umsetzungen bis zu 45% registriert werden. Tabelle XI und Tabelle XII geben Aufschluß über die durchgeführten Umsetzungen.

H) Wismuttrichlorid

Wismuttrichlorid ist ein aktiver FRIEDEL-CRAFTS-Katalysator, welcher sich vor allem durch seine ausgezeichnete Löslichkeit in vielen organischen Lösungsmitteln auszeichnet[156].

Bei der t-Butylierung des Silylenolethers 58 zeigte Wismuttrichlorid eine dem Zinkchlorid vergleichbare Aktivität (siehe Tabelle XI, S. 93).

Mit Wismuttrichlorid wurde auch die präparative Umsetzung von 58 zum 2-t-Butylbutanal (137) erfolgreich durchgeführt (siehe S. 80).

I) Galliumtrichlorid

Galliumtrichlorid ist ein guter Alkylierungs- und Acylierungskatalysator, welcher vor allem bei Reaktionen unter homogenen Bedingungen herangezogen wird, da er in vielen organischen Lösungsmitteln sehr gut löslich ist[157].

Bei der t-Butylierung des Silylenolethers 58 führte Galliumtrichlorid zu fast 20%iger Umsetzung (siehe Tabelle XI, S. 93).

J) Quecksilber(II)chlorid

Quecksilber(II)chlorid ist ein sehr milder FRIEDEL-CRAFTS-Katalysator, welcher vor allem dann mit Erfolg angewandt wurde, wenn Aluminiumtrichlorid und andere starke LEWIS-Säuren unerwünschte Nebenreaktionen, wie Zersetzungen, verursachten[158].

Als t-Butylierungskatalysator zeigte Quecksilber(II)chlorid bei dem Silylenolether 58 keine Aktivität (siehe Tabelle XI, S. 93).

K) Antimonpentachlorid

Da Antimonpentachlorid neben seinen LEWIS-Säure-Eigenschaften auch chlorierend wirkt, fand es bisher nur begrenzte Anwendung als Alkylierungskatalysator[159]. Als stärkste chlorhaltige LEWIS-Säure neigt Antimonpentachlorid zu starker Polarisierung bzw. vollständiger Ladungstrennung bei Kohlenstoff-Halogen-Bindungen (Bildung von stabilen Carbokationen). Dadurch begünstigt Antimonpentachlorid Deprotonierungs- und andere Nebenreaktionen.

Die Anwendung von Antimonpentachlorid bei der t-Butylierung des Silylenolethers 58 führte nicht zur gewünschten Umsetzung. Dies konnte auch schon bei der t-Butylierung von Cyclohexanon gezeigt werden (siehe Tabelle XI, S. 93).

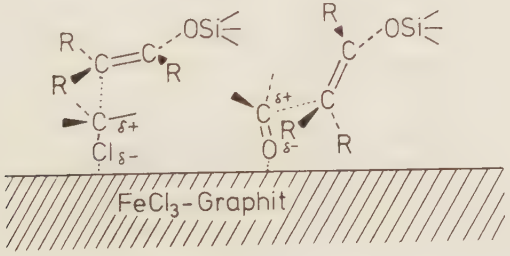
L) Eisen(III)chlorid

Eisen(III)chlorid ist einer der bekanntesten FRIEDEL-CRAFTS-Katalysatoren und sollte auf Grund seiner Eigenschaft als guter Halogenacceptor und seiner geringen Neigung zur Sauer-

stoffkomplexierung für die t-Butylierung von Ketonen bestens geeignet sein[160]. Schon bei der t-Butylierung von Cyclohexanon hat sich diese LEWIS-Säure als wirksam erwiesen (siehe Tabelle IX, S. 47). Bei der t-Butylierung der Silylenolether 45 und 58 konnten jedoch die gewünschten Produkte 107 und 137 nur zu etwa 10% nachgewiesen werden (siehe Tabelle XI und XII, S. 93-95).

M) Graphit-Einlagerungsverbindungen

Da vermutet wurde, daß die aktivierende Komplexierung des entstehenden Carbonylsauerstoffs Hauptursache für die meisten Nebenreaktionen ist, z.B. Aldolkondensationen nach MUKAIYAMA[81], sollte die Verwendung eines vollständig heterogenen Katalysators vorteilhaft sein. Es wurde dabei angenommen, daß die Alkylierung ungehindert von der Rückseite des Ionenpaares oder Komplexes abläuft, während die Aldolkondensation durch die Katalysatoroberfläche behindert sein sollte. Schema 6 verdeutlicht diese Überlegungen.



Schema 6: Überlegungen zur Wirkung heterogener LEWIS-Säure-Katalysatoren

Graphit-Einlagerungsverbindungen mit LEWIS-Säuren sind in letzter Zeit wiederholt für Halogenierungs- und Alkylierungsreaktionen eingesetzt worden[161].

Die Anwendung von Graphit-Antimonpentachlorid[162] und Graphit-Eisen(III)chlorid[163] bei der t-Butylierung des Silylenolethers 45 war jedoch nicht erfolgreich (siehe Tabelle XII, S. 95). Da sowohl die Darstellung des Katalysators als auch die Aufarbeitung nach durchgeführter Reaktion wesentlich umständlicher ist als bei den bisherigen Katalysatorsystemen, wurden in dieser Richtung keine weiteren Untersuchungen vorgenommen.

TABELLE XI: Katalysatortestversuche zur t-Butylierung des Silylenolethers 58.

Anmerkung: alle Versuche wurden mit t-Butylchlorid als Alkylierungsmittel durchgeführt; die Ansatzgröße betrug 10 mmol.

Katalysator	Mol Katalysator	Mol t-Butylchlorid	Lösungsmittel	Reaktionszeit	Reaktionstemp. (°C)	Umsatz (%)	Anmerkungen
$TiCl_4$	2.	2.	CH_2Cl_2	3 h	-40	<10	
"	1.	2.	"	12 h	-40	<10	
"	1.	2.	"	15 m	-40	<10	
"	1.	2.	"	15 m	-80	<10	
"	4.	4.	"	2 h	-80	20	
"	1.5	2.	"	1 h	-80	<10	
"	1.5	2.	"	1 h	-80	<10	
"	1.	1.1	"	1 h	-40	0	
$ZnCl_2$	1.5	2.	"	2 h	-10	<10	
"	1.5	4.	"	2 h	-16	<10	
"	.2	3.	"	12 h	-10-RT	50	
"	.2	3.	"	20 h	-5	48	
"	.2	3.	"	5 h	+10-RT	40	
"	.2	3.	"	12 h	+10	35	
"	.4	3.	"	12 h	+10	30	
"	.05	2.	"	3 d	RT	60	
"	.02	1.	"	4 d	RT	<10	
"	2.	2.	CH_3NO_2	14 h	0-RT	<10	
$AlCl_3$	.02	1.	CH_2Cl_2	18 h	RT	<10	$+CH_3NO_2$, .5 ml
"	.5	1.5	CH_3NO_2	1 h	0-RT	<10	
"	1.	2.	"	1 h	0	<10	
"	1.	2.	"	2 h	-20	<10	

Fortsetzung von TABELLE XI:

Katalysator	Mol Katalysator	Mol t-Butylchlorid	Lösungsmittel	Reaktionszeit	Reaktionstemp. (°C)	Umsatz (%)	Anmerkungen
$FeCl_3$	1.	2.	CH_2Cl_2	20 h	-20	<10	
"	.8	1.5	"	3 h	0	0	
"	.4	2.	CH_3NO_2	3 h	0	0	
"	1.	2.	CH_2Cl_2	20 h	-20	<10	
$ZrCl_4$	.1	1.5	"	2 d	RT	<10	
"	1.	1.5	"	30 m	RT	20	
"	.2	1.5	"	24 h	0-RT	45	10 h RT
"	1.	1.5	"	5 h	-80-RT	<10	
"	.5	1.5	"	2 h	0	<10	
"	.05	1.5	"	2 h	0	<10	
"	.2	2.	Et_2O	3 h	0	0	
$BiCl_3$	1.	1.5	CH_2Cl_2	15 m	RT	25	
"	.1	1.5	"	3 h	0	30	
"	.05	1.5	"	30 h	0	<40	
$SiCl_4$	1.	1.5	"	24 h	RT	0	
$HgCl_2$	1.	1.5	"	2 d	RT	0	
$SnCl_4$	1.	1.5	"	2 h	RT	<10	
$GaCl_3$	.05	1.5	"	30 m	RT	20	
"	.1	1.5	"	2 h	0	<10	
$CdCl_2$	.1	1.	"	4 d	RT	0	
$AlCl_3$	1.	2.	"	6 h	RT	0	Et_3N
$SbCl_5$	1.	1.5	"	15 m	-20	0	

TABELLE XII: Katalysatortestversuche zur t-Butylierung des Silylenolethers 45.

Anmerkung: alle Versuche wurden mit t-Butylchlorid als Alkylierungsmittel durchgeführt; die Ansatzgröße betrug 10mmol.

Katalysator	Mol Katalysator	Mol t-Butylchlorid	Lösungsmittel	Reaktionszeit	Reaktionstemp. (°C)	Umsatz (%)	Anmerkungen
$TiCl_4$	1.	1.	CH_2Cl_2	2 h	-40	<10	a)
"	1.	1.	"	2 h	-40	<10	b)
"	1.	2.	"	2 h	-80	<10	
"	1.	2.	"	1 h	-40	0	
$ZnCl_2$	.1	1.	"	3 d	RT	30	
$ZrCl_4$	.05	2.	"	30 m	0	25	
"	.2	2.	"	30 m	0	20	
"	.2	2.	"	1 h	-20	<10	
$SnCl_4$	1.	2.	"	3 h	-20	<10	
$FeCl_2$	.5	2.	"	2 h	0	<10	Graphit-E.
"	.5	2.	"	3 d	RT	<10	Graphit-E.
"	.2	1.5	"	20 h	RT	0	Graphit-E.
$SbCl_5$	.1	1.5	"	2 d	RT	<10	Graphit-E.
$AlCl_3$	.1	1.5	"	20 h	-20-RT	<10	

a) schnelle Katalysatorzugabe

b) langsame Katalysatorzugabe

4.5.3 Diskussion

Bei den Untersuchungen zur t-Butylierung der empfindlichen Silylenolether 45 bzw. 58 zeigte sich, daß die milden LEWIS-Säuren Zirkoniumtetrachlorid, Wismuttrichlorid und Zinkchlorid deutlich besser geeignet sind als das beim Standardverfahren eingesetzte Titantetrachlorid. So konnten die ^{1}H-NMR-spektroskopisch bestimmten Ausbeuten immerhin auf 30-60% erhöht werden. Die präparative Durchführung am Beispiel der t-Butylierung von n-Butyraldehyd wird im folgenden Abschnitt beschrieben. Die Umsetzungen des Silylenolethers 45 zum 4,4-Dimethylpentanon-(2) (33) wurden nur als Testreaktionen zur Verfahrensprüfung herangezogen. Die präparative Isolierung von 33 war nicht von Interesse (vgl. S. 80), da 33 kommerziell erhältlich ist und eine solche Probe als Vergleichssubstanz zur Verfügung stand.

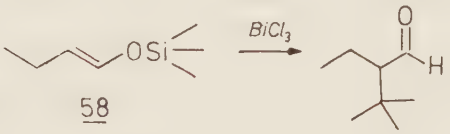
Obwohl keine entsprechenden Versuche unternommen wurden, ist es wahrscheinlich, daß die obigen LEWIS-Säuren auch bei anderen Silylenolethern, speziell bei empfindlichen Vertretern, wirksam sind.

4.5.4 Darstellung und Isolierung von 2-t-Butylbutanal

Das 2-t-Butylbutanal (137) wurde in der Literatur noch nicht beschrieben. Obwohl bei den Optimierungsversuchen mit Zinkchlorid 137 bis zu 60% entstand, erwies es sich als

schwierig, reproduzierbare Ergebnisse im präparativen Maßstab zu erzielen. Meist wurde unkontrollierbare Verharzung beobachtet.

Bei Verwendung katalytischer Mengen von Wismuttrichlorid gelang es jedoch, 137 in 15%iger Ausbeute zu isolieren. Das Ergebnis ist reproduzierbar.



58 137

137 ist eine, an der Luft unbeständige (Oxidation?) Verbindung, die möglicherweise oligomerisiert[164]. Sie konnte in Form des 2,4-Dinitrophenylhydrazins als beständige und analysenreine Substanz isoliert werden.

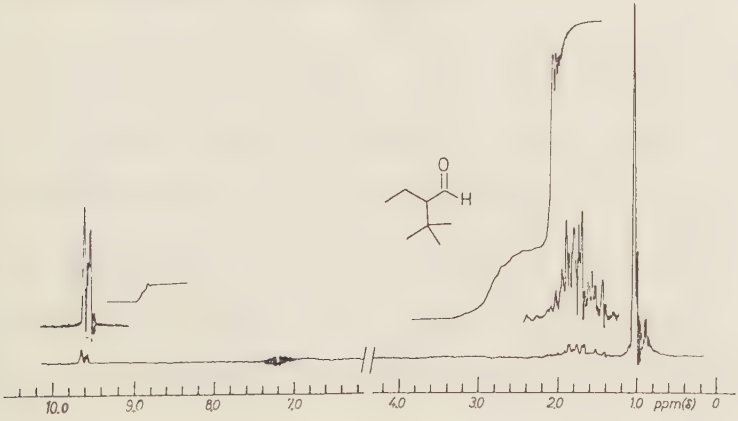
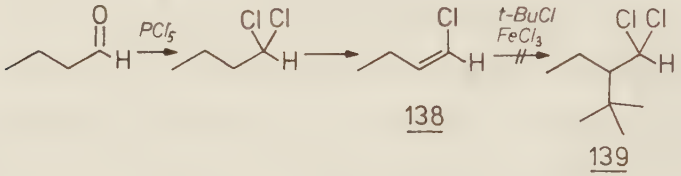


Abb. 10 ^{1}H-NMR-Spektrum des 2-t-Butylbutanal (137) in CCl_4 bei 60 MHz.

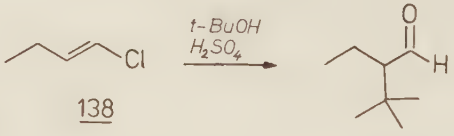
Das ^{1}H-NMR-Spektrum (Abb. 10) steht im Einklang mit der erwarteten Struktur, ebenso das IR-Spektrum, das Massenspektrum und die Elementaranalyse.

Versuche, 137 durch t-Butylierung von 1-Chlorbuten-(1) (138) nach dem Verfahren von SCHMERLING[67-69] zu gewinnen, schlugen fehl. Während 138 in ausgezeichneten Ausbeuten erhalten wurde, konnte im darauffolgenden Schritt keine Spur des erwünschten 139 nachgewiesen werden.



138 139

Auch weitere Versuche, 137 nach dem Verfahren von BOTT[165] zu gewinnen, waren erfolglos:



138 137

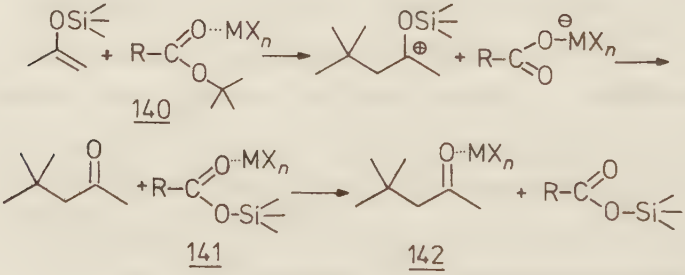
4.6 VARIATIONEN DES t-BUTYLIERUNGSMITTELS

Über die Vielfalt möglicher Alkylierungsmittel gibt das Werk von OLAH[65] Auskunft. t-Butylierungen wurden bisher fast ausschließlich mit t-Butylchlorid bzw. t-Butylbromid durchgeführt. Die sauer katalysierte Alkylierung mit Isobuten ist ebenso erfolgreich eingesetzt worden, kann aber zur Alkylierung von Silylenolethern nicht herangezogen werden, da diese sicherlich schneller protoniert werden, als das weniger elektronenreiche Isobuten.

Bei den t-Butylierungen wurde zunächst die Natur des Halogens variiert. Das Ergebnis war eindeutig. Am Beispiel des Silylenolethers des Acetons (45) und Zinkchlorids als LEWIS-Säure lieferte t-Butylchlorid etwa 30% des gewünschten Produkts 107, t-Butylbromid etwa 15%, t-Butyljodid weniger als 10% und beim t-Butylfluorid war kein Umsatz im gewünschten Sinne ^{1}H-NMR-spektroskopisch zu erkennen (vgl. Tab. XIII).

Ester als Alkylierungsmittel sind in Form der Triflate, Tosylate und Sulfate geläufig. Jedoch sind bisher nur primäre Alkylester zu breiterer Anwendung gekommen. Über den erfolgreichen Einsatz von anorganischen Estern als Alkylierungsmittel bei der FRIEDEL-CRAFTS-Alkylierung berichtet DRAHOWZAL[166]. Sehr gute Erfolge wurden mit Estern der Kohlensäure, Schwefelsäure, Borsäure und Chloressigsäure erzielt. Alle Umsetzungen wurden in Gegenwart von LEWIS-Säuren

durchgeführt. Es ist anzunehmen, daß die LEWIS-Säuren den Ester durch Komplexierung am Carbonylsauerstoff aktivieren. Solche Carbonsäureester-LEWIS-Säure-Komplexe wie 140 wurden bereits untersucht[167]. Es ergibt sich hier die Möglichkeit, die Aldolkondensation, welche bei der t-Butylierung der empfindlichen Silylenolether vermutlich die wichtigste Nebenreaktion darstellt, zurückzudrängen. Und zwar könnte die Gleichgewichtslage des die Aldolkondensation einleitenden LEWIS-Säure-Keton-Komplexes 142 durch die konkurrierenden Ester-Komplexe 141 gestört werden.

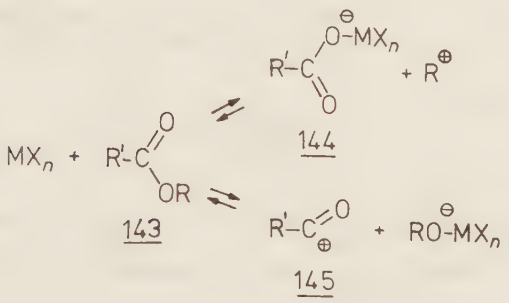


140

141 142

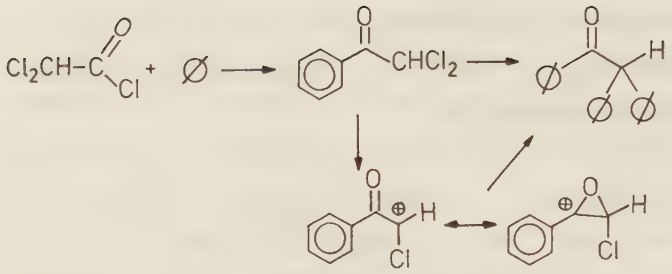
Bei Verwendung von organischen Estern als Alkylierungsmittel kann eine neue Nebenreaktion Bedeutung gewinnen, nämlich die Acylierung, welche bereits präparativ genutzt wird[82] (siehe Tabelle VII, S. 31). Das Gleichgewicht 143 ⇌ 145 kann jedoch durch Variation des Restes R' gezielt beeinflußt werden. Ist R' eine Gruppe mit -I-Effekt, so wird die Bildung des Acylkations 145 zunehmend ungünstiger, und

das Gleichgewicht sollte sich in Richtung des gewünschten 144 verschieben. Alle starken Carbon- bzw. Sulfonsäuren zeichnen sich durch eine solche Gruppe R' mit stark negativ-induktivem Effekt aus.



Während Ester mit primären Alkylgruppen leicht zugänglich sind (z.B. n-Alkyltriflate, n-Alkyltosylate und n-Alkyltrifluoracetate), sind die tertiären Alkylester solch starker Säuren entweder sehr schwer zugänglich oder noch nicht beschrieben worden.

Die Trichloressigsäure ist eine der stärksten organischen Säuren, deren t-Butylester in der Literatur beschrieben wurden[168]. Bei Verwendung solcher α-Halogen-Carbonsäureester als Alkylierungsmittel muß eine weitere mögliche Nebenreaktion beachtet werden, die Bildung von Enoliumionen 146, welche vermutlich in der Form 147 vorliegen.



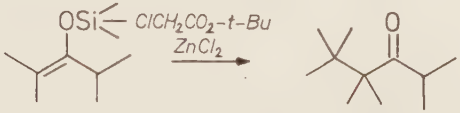
Siehe Lit.[169)] 146 147

Die lange Zeit bezweifelte Existenz solcher Enoliumionen 147 konnte erst kürzlich bewiesen werden[170)].

Ein orientierender Versuch mit t-Butylessigester und Zinkchlorid als LEWIS-Säure zur t-Butylierung von Cyclohexanon zeigte etwa 10%ige Umsetzung im gewünschten Sinne und ermunterte damit zu weiteren Untersuchungen.

Die Umsetzung des Silylenolethers des Acetons 45 mit Chloressigsäure-t-butylester und Zinkchlorid führte zu Umsetzungen bis 45%. Die Versuche mit Trichloressigsäure-t-butylester verliefen ähnlich, d.h. ohne die erhofften Ausbeuteverbesserungen. Tabelle XIII gibt einen Überblick über die durchgeführten Untersuchungen. Optimierungsversuche wurden nicht unternommen.

Möglicherweise sind t-Butylester des obigen Typs sehr wohl geeignet, t-Butylierungen bei weniger empfindlichen Silylenolethern zu bewirken. In der Tat konnte der Silylenolether des Diisopropylketon (62) durch Umsetzung mit Chloressigsäure-t-butylester und Zinkchlorid zu etwa 45% in 103 umgewandelt werden, ohne daß dabei optimiert wurde.



62 103

Das eröffnet die Möglichkeit, Alkohole in Form von Esterderivaten als tertiäre Alkylierungsagenzien einzusetzen:

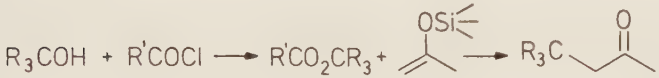


TABELLE XIII: Untersuchungen zur Variation des t-Butylierungsmittels

t-Butylierungsmittel	Mol t-But.-mittel	Katalysator	Mol Katalysator	Silylenolether	Lösungsmittel	Reaktionszeit	Reaktionstemp. (°C)	Umsatz (%)
$ClCH_2CO_2$-t-Bu	1.2	$ZnCl_2$	.1	45	CH_2Cl_2	24 h	RT	50
"	1.2	-	-	"	CH_2Cl_2	24 h	60	0
"	1.2	$ZnCl_2$	.1	"	$C_2H_4Cl_2$	2 d	40	50
"	1.2	$ZnCl_2$	1.	"	CH_2Cl_2	12 h	RT	20
"	1.	$TiCl_4$	1.1	"	CH_2Cl_2	4 h	-40	20
"	1.	$ZnCl_2$	.5	"	CH_2Cl_2	4 h	RT	0
"	2.	$ZnCl_2$	.1	"	$C_2H_4Cl_2$	15 h	RT	0
"	1.2	$ZnCl_2$	.1	"	CH_2Cl_2	24 h	RT	0
"	1.2	$ZnCl_2$	.1	"	"	24 h	40	55
"	1.2	$ZnCl_2$	.2	"	"	2 d	RT	15
t-BuJ	1.	$ZnCl_2$	.1	"	"	3 d	RT	10
t-BuJ	1.	$ZnCl_2$	.1	"	"	2 d	0-RT	10
t-BuBr	1.	$ZnCl_2$	.1	"	"	1 d	-40-RT	15
t-BuBr	1.	$ZnCl_2$	.1	"	"	2 d	0-RT	10
t-BuF	1.	$ZnCl_2$	.1	"	"	3 d	RT	0
t-BuF	1.	$ZnCl_2$	.1	"	"	1 h	0	0
t-BuCl, AgTOs	1.	-	1.	"	"	2 h	0-RT	15
t-BuBr, AgTOs	1.	-	1.	"	"	15 h	-20-RT	20
t-BnBr, $AgClO_4$	1.	-	1.	"	Benzol	3 h	RT	20
CH_3CO_2-t-Bu	1.	$ZnCl_2$	.1	69	CH_2Cl_2	2 d	RT	40
CH_3CO_2-t-Bu	2.	$SuCl_4$	.1	69	CH_2Cl_2	4 d	RT	10
$ClCH_2CO_2$-t-Bu	1.	$ZnCl_2$	.1	62	$C_2H_4Cl_2$	8 h	60	45

4.7 DISKUSSION ZUR TERTIÄREN α-ALKYLIERUNG VON MONO-CARBONYLVERBINDUNGEN

Bisher konnte gezeigt werden, daß sowohl cyclische Ketone beliebiger Ringgröße als auch offenkettige Ketone mit dem Standardverfahren in der Regel gut t-alkyliert werden können. Als Alkylrest wurden neben der t-Butylgruppe auch die Methylcyclohexyl-, Methylcyclopentyl- und vor allem die 1-Adamantylgruppe erfolgreich eingesetzt.

Die hohe Regiospezifität des Verfahrens konnte an offenkettigen und cyclischen Silylenolethern demonstriert werden. Auch Chemoselektivität wurde beobachtet.

Die Überführung von 62 in 103, 60 in 113 und 52 in 116 illustriert zugleich eine weitere ungewöhnliche Eigenschaft der Methode, nämlich die Möglichkeit, allgemein (sowohl bei cyclischen als auch bei offenkettigen Systemen) Verbindungen mit zwei benachbarten quartären C-Atomen leicht herzustellen. Die meisten Methoden zur C-C-Verknüpfung unter Bildung von hexasubstituierten Ethanen beinhalten mehrere Stufen und verlaufen mit mäßigen Ausbeuten (siehe auch Abschnitt 4.2.4, A)).

Bei kleinen offenkettigen Silylenolethern erwies sich das Standardverfahren mit Titantetrachlorid als ungeeignet. Für solche empfindlichen Silylenolether stehen mit Wismuttri-

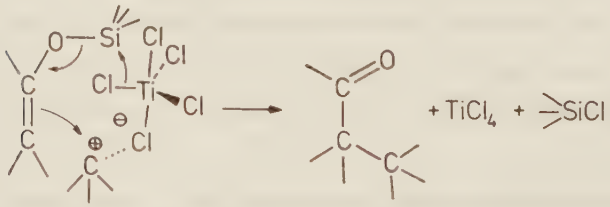
chlorid und Zirkoniumchlorid milde LEWIS-Säuren zur Verfügung.

Daß neben den tertiären Alkylhalogeniden auch tertiäre Alkylester als Alkylierungsmittel eingesetzt werden können, zeigt Abschnitt 4.6 .

4.8 MECHANISTISCHE BETRACHTUNGEN

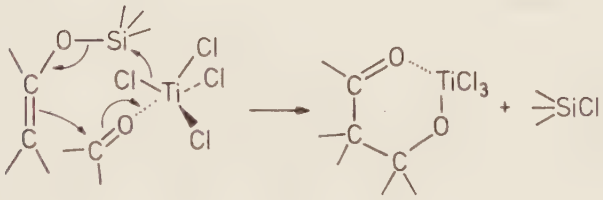
Während das Ziel der vorliegenden Arbeit rein präparativ war, sei an dieser Stelle dennoch kurz auf mögliche Mechanismen eingegangen. Die hier dargelegten Betrachtungen sind spekulativ und erfordern eine experimentelle Überprüfung.

Neben dem als allgemeine Arbeitshypothese geltenden Schema 4 (siehe S. 32), ist auch ein 'konzertierter' Prozeß gemäß Schema 7 denkbar.

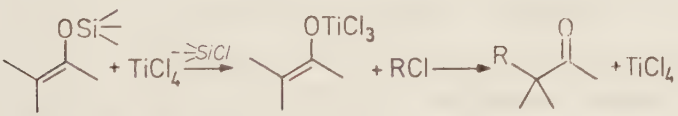


Schema 7: Möglicher konzertierter Mechanismus der t-Alkylierung von Silylenolethern

Ein verwandter Mechanismus wurde von MUKAIYAMA bei seiner Variante der Aldolkondensation in Erwägung gezogen[81]:

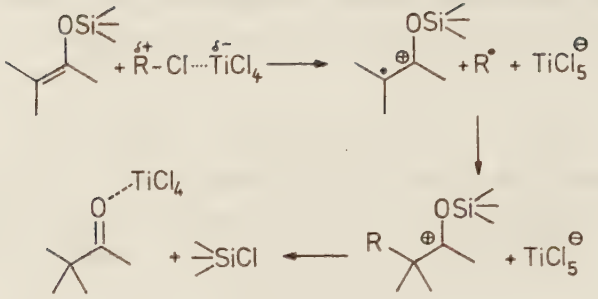


Als weitere Möglichkeit kommt ein Silyl-Metall-Austausch in Frage, bei der das Metall-Enolat (z.B. Titanat) als eigentlich reagierende Spezies fungiert (siehe Schema 8). Im Gegensatz zu Schema 7 bzw. 4 wäre hier eine experimentelle Überprüfung relativ einfach.



Schema 8: Über Metallenolat verlaufende tertiäre Alkylierungen

Schließlich sei ein über Elektronentransfer verlaufender Reaktionsweg erwähnt (siehe Schema 9).



Schema 9: Mögliche Elektronenübertragungsreaktionen bei der Alkylierung von Silylenolethern

Bei diesem Mechanismus bietet sich die CIDNP-Methode[171] an. Es ist jedoch mit Schwierigkeiten zu rechnen, da die zu untersuchenden Lösungen Metalle (LEWIS-Säuren) enthalten. Sind Schwermetalle zugegen, so scheint die Relaxation der polarisierten Protonen extrem rasch zu sein, so daß oft keine Effekte nachweisbar sind[172]. So ergaben Versuche mit dem Silylenolether von Diisopropylketon (62) und t-Butylchlorid mit Titantetrachlorid bei -60°C und 30°C in der Tat

keine CIDNP-Signale. Dennoch kann dieser Reaktionsweg nicht ausgeschlossen werden. Relevant sind gewisse FRIEDEL-CRAFTS-Reaktionen von elektronenreichen Aromaten, die erwiesenermaßen über ähnliche Elektronentransfer-Mechanismen ablaufen[173].

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß bislang alle in Erwägung gezogenen Mechanismen mit den experimentellen Beobachtungen in Einklang gebracht werden können:

1. Die Katalysatoren sind unterschiedlich wirksam.
2. Die Reaktionen mit Titantetrachlorid sind sehr rasch. In keinem Fall konnte eine Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeit bei -80°C gegenüber -40°C festgestellt werden. Dieses Verhalten steht nicht in Einklang mit der LEWIS-Säure-Acidität von Titantetrachlorid (siehe S.82 und 84).
3. Im Gegensatz zu Punkt 2 sind die Reaktionsgeschwindigkeiten bei allen anderen LEWIS-Säuren wesentlich langsamer. Auch bei stärkeren LEWIS-Säuren, wie Aluminiumtrichlorid und Eisen(III)chlorid, wurden Reaktionszeiten von mehreren Stunden beobachtet.
4. Es konnte ein Rückgang der Regiospezifität mit steigender Temperatur bei Verwendung der kinetisch gebildeten Silylenolether beobachtet werden. Hier ist eine LEWIS-Säure bedingte Isomerisierung der Silylenolether denkbar.

4.9 DIVERTIMENTO!

In der Wissenschaft kommt es häufig vor, daß verschiedene Arbeitsgruppen unabhängig voneinander gleiche Probleme mit gleichen oder ähnlichen Methoden lösen. Bei der in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Methode handelt es sich um einen solchen Fall. Nachdem unsere erste Kurzmitteilung im Juli 1977 bei der ANGEWANDTEN CHEMIE zur Veröffentlichung eingereicht worden war[174], ging bei der Redaktion von TETRAHEDRON LETTERS im September 1977 eine verwandte Arbeit ein[107]. Darin beschreiben CHAN und Mitarbeiter anhand von sieben Beispielen, daß die t-Butylierung von Silylenolethern möglich ist. Sie wandten hierbei das schon beschriebene Verfahren B (Zugabe des Silylenolethers zu Alkylhalogenid und Titantetrachlorid) an, welches zu deutlich niedrigeren Ausbeuten führt (siehe S. 46). Da die von uns entwickelte Standardmethode auf Verfahrensvariante A (schnelle Zugabe des Titantetrachlorids zu Silylenolether und Alkylhalogenid) basiert, lassen sich die unterschiedlichen Ergebnisse erklären (siehe Tabelle XIV).

TABELLE XIV: Einfluß des Verfahrens auf die Ausbeute (%)

Silylenolether (s. Tab. VII, S.)	Ausbeute an t-butyliertem Keton: Verfahren A (diese Arbeit)	Verfahren B (Chan et al.)
69	[a] 90 (72)[b]	48 (41)
68	76 (67)	59 (54)
112	90 (77)	58
113	85 (79)	48

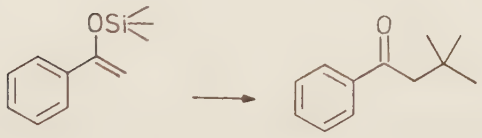
a) ^{1}H-NMR-spektroskopisch bestimmte Ausbeuten

b) isolierte Ausbeuten

Tabelle XIV zeigt, daß wir das Verfahren besser optimiert haben und daher mit z.T. wesentlich besseren Ausbeuten anbieten können.

Allerdings ist die von uns angebotene Verfahrensvariante kein immer gültiges Rezept. Die Arbeit von CHAN hatte uns dazu angeregt, unser Standardverfahren an zwei weiteren Beispielen, 59 und 72, zu testen.

72 148



59 149

Schon die qualitative Überprüfung anhand der ^{1}H-NMR-Spektren der Reaktionslösung ließ erkennen, daß mit dem Standardverfahren nur 23% 148 bzw. 20% 149 entstanden waren. Eine weitere Überprüfung dieser beiden Umsetzungen nach der Variante B konnte CHAN's Ergebnisse bestätigen (43% 149 und 40% 148). In diesen beiden Fällen führte die von CHAN angewandte Variante B aus nicht geklärten Gründen zu besseren Ausbeuten. Daher erschien eine präparative Isolierung von 148 und 149 nach dem Standardverfahren nicht mehr sinnvoll.

Wie die meisten Alkylphenone wurde 149 durch FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung von Benzol in über 90%iger Ausbeute bereits 1950 von BERLINER[175] synthetisiert. Einer russischen Arbeitsgruppe gelang es, 149 durch Hydratisierung von 1-Phenyl-2-t-butylacetylen in 70%iger Ausbeute zu isolieren[130].

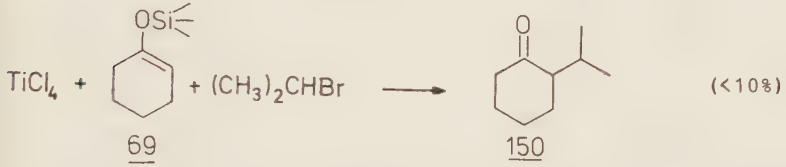
5. VERSUCHE ZUR SEKUNDÄREN ALKYLIERUNG VON KETONEN

Obwohl bereits einige präparative Verfahren zur Einführung sekundärer Alkylgruppen in α-Stellung von Monocarbonylverbindungen beschrieben wurden (siehe Abschnitt 2.2.2), stellt die allgemeine sekundäre Alkylierung immer noch eine präparative Herausforderung dar. So werden oft Eliminierungen beobachtet, ferner ist die regioselektive sekundäre Alkylierung bislang nicht möglich. Es wurde daher untersucht, in wieweit die hier entwickelte Methode zur tertiären Alkylierung auch auf die Einführung sekundärer Alkylgruppen anwendbar ist.

Das Untersuchungskonzept ist dem bei der tertiären Butylierung angewandten (s. Abschnitt 4.2.1) sehr ähnlich. Die Zielverbindung, 2-Isopropylcyclohexanon 150, wurde zunächst für Vergleichszwecke durch Hydrierung und nachfolgende Dichromat-Oxidation von 2-(1-methyl-ethyl)-phenol unabhängig synthetisiert. Durch das so erhaltene ^{1}H-NMR-Spektrum konnte die

Verschiebung des Dubletts der Isopropylgruppe genau erkannt (δ = 0.9 ppm) und zur Umsatzbestimmung der Reaktionslösungen herangezogen werden.

Unter Anwendung des Standardverfahrens auf 69 und Isopropylbromid ließ sich jedoch keine Isopropylierung zu 150 nachweisen. Es wurde daher versucht, durch bessere Abgangsgruppen, wie Tosylat bzw. Trichloracetat, zum Erfolg zu kommen.

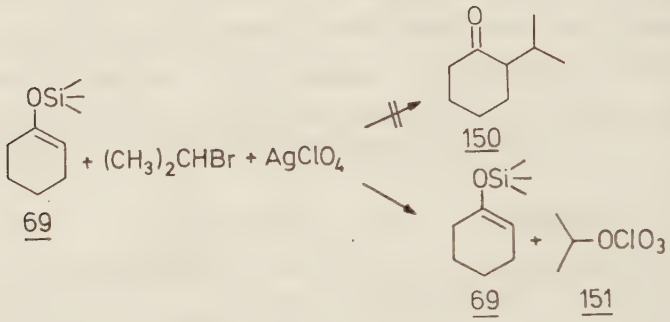


69 150

Die Anwendung von Isopropyltosylat als Alkylierungsmittel führte unter Standardbedingungen immerhin zu etwa 10%iger Bildung von 150.

Während bei allen weiteren Versuchen (siehe Tabelle XV) sowohl die Katalysatorvariation als auch der Einsatz verschiedener Alkylierungsmittel nicht zur gewünschten Isopropylierung führte, schien zunächst der Einsatz von Silberperchlorat ein voller Erfolg zu sein. Es war versucht worden, mit Silberperchlorat und Isopropylbromid das 2-Propylcarbeniumion zu erzeugen, welches den Silylenolether 69 sehr schnell alkylieren sollte. Beobachtet wurde eine

quantitative Verschiebung des Isopropyldubletts von 1.7 ppm auf 0.9 ppm. Dies ließ auf vollständige Umsetzung zu 150 schließen. Gaschromatographischer Vergleich zeigte jedoch, daß keine Spur 150 entstanden war.



Ein weiterer Versuch ohne Silylenolether ergab eine Substanz mit gleicher Verschiebung des Isopropenyldubletts. Daraus konnte geschlossen werden, daß die aus Silberperchlorat und Isopropylbromid entstandene Verbindung das Isopropylperchlorat 151 sein müßte, da sich Silberbromid quantitativ abgeschieden hatte. Ungewöhnlich ist jedoch die extreme Hochfeldverschiebung des Methyldubletts. Durch den Nachweis der Äquimolarität der Reaktion konnte die Bildung von Silberkomplexen ausgeschlossen werden. Außerdem wurde durch Ausschütteln der benzolischen Lösung der entstandenen Verbindung in langsamer Reaktion das Isopropanolspektrum erhalten. Die Bildung von Isopropylperchlorat schien uns die einzig sinnvolle Erklärung der erhaltenen Befunde.

Die Abtrennung von Silberbromid und Zugabe von Zinkchlorid und Silylenolether 69 in Benzol als Lösungsmittel führte nur zur Bildung von Cumol. Das vermutete Isopropylperchlorat wurde nicht isoliert, Entkopplungsexperimente sicherten jedoch die Zusammengehörigkeit eines Heptetts bei 4.7 ppm mit dem Dublett bei 0.9 ppm ab. Ein Vergleich mit anderen Isopropylverbindungen zeigt, wie ungewöhnlich diese beobachtete Hochfeldverschiebung des Dubletts ist (siehe Tabelle XVI).

TABELLE XV: Testansätze zur sekundären Alkylierung des Silylenolethers 69

Katalysator	Mol Katalysator	Mol Alkylierungsmittel	Lösungsmittel	Reaktionstemp. (°C)	Reaktionszeit	Umsatz (%)	Alkylierungsmittel
$ZnCl_2$	.2	1.1	CH_2Cl_2	RT	3 d	0	iPr-OTos
$FeCl_3$	.3	1.1	"	RT	1 d	0	"
$TiCl_4$	1.	1.1	"	-60	1 h	<10	"
$ZnCl_2$	.1	1.5	"	RT +Rü	4 h 12 h	0	$Cl_3C\ CO_2iPr$
$ZnCl_2$	.1	1.5	$C_2H_4Cl_2$	Rü	5 h	0	"
$FeCl_3$	.3	1.5	CH_2Cl_2	Rü	1 h	0	"
$AgBF_4$	.	1.5	"	RT	2 h	0	iPrBr
$AgClO_4$	1.	1.	"	RT	3 h	0	"
"	1.	1.	Benzol	RT	3 h	0	"
"	1.	1.	"	RT	3 h	0	"
"	1.	1.	Pentan	RT	3 h	0	"
$ZnCl_2$	.1	1.	CH_3CN	Rü	3 d	0	"

TABELLE XVI: Chemische Verschiebung der Isopropylprotonen in δ (ppm), gemessen bei 60 MHz in CCl_4

Substanz	CH_3	CH
iPr-OH	1.15	4.0
iPr-OAc	1.25	5.0
iPr-O_2CCCl_3	1.35	5.1
iPr-OTos	1.20	4.6
iPr-Cl	1.50	4.2
iPr-Br	1.70	4.2
iPr-J	1.90	4.3
iPr-ClO_4	0.90	4.7

Damit stehen die erhaltenen ^{1}H-NMR-Daten von 151 in krassem Widerspruch zu den bereits veröffentlichten Daten von BAUM (CH_3: 1.58 ppm; CH: 5.10 ppm)[176]. Dieser Autor hatte angeblich das Isopropylperchlorat 151 durch Reaktion von Isopropanol mit Dichlorheptoxid hergestellt, jedoch nicht isoliert.

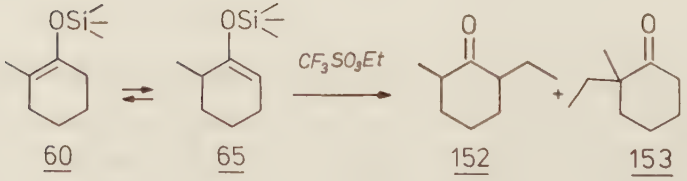
Im Spektrum von 151 fand gegenüber der Ausgangsverbindung eine starke Hochfeldverschiebung der Methylprotonen statt, während das Methinproton eine starke Tieffeldverschiebung erfuhr. Ob diese ungewöhnliche Verschiebung durch Anisotropieeffekte zustande kommt, oder ob andere Einflüsse im Spiel sind, konnte nicht geklärt werden. Auch in der Literatur konnte kein Hinweis auf dieses Phänomen gefunden werden.

Zusammenfassend muß festgestellt werden, daß die Einführung einer Isopropylgruppe in α-Stellung bei Monocarbonylverbindungen aus Silylenolethern unter LEWIS-Säure-Katalyse bisher nicht gelungen ist. Bei Anwendung besserer Abgangsgruppen oder anderer Katalysatorsysteme muß dieser Reaktion jedoch eine Chance eingeräumt werden.

6. VERSUCHE ZUR PRIMÄREN ALKYLIERUNG VON KETONEN

Da, wie eingangs schon erläutert (siehe Abschnitt 2.2.1), die primäre Alkylierung allgemein gültig ist, wurden die Untersuchungen zur primären Alkylierung nur am Rande durchgeführt.

Die Ethylierung wurde in einem Versuch mit Ethyltriflat am 6-Methyl-1-trimethylsiloxycyclohexen (65) vorgenommen. 24 Stunden Rückfluß in Methylenchlorid ließen keinerlei Umsetzung erkennen. Die Zugabe von 0.1 eq. Zinkchlorid bewirkte nach 48 Stunden Reaktionsdauer eine Umsetzung von etwa 40%. Nach Isolierung des Produkts konnte durch ^{1}H-NMR-Spektroskopie und analytische Gaschromatographie nachgewiesen werden, daß sich das Produkt zu 20% aus 152 und zu 80% aus 153 zusammensetzte.



60 65 152 153

Damit bestätigte sich der in Abschnitt 4.2.5 schon beobachtete Rückgang der Regioselektivität bei kinetisch gebildeten Ausgangsmaterialien in drastischer Weise. Offenbar finden neben der Alkylierung auch konkurrierende Protonierungs-Deprotonierungsreaktionen statt, die eine Äquilibrierung zum thermodynamisch günstigeren Enolether 60 bewirken und damit zur Bildung des sterisch und thermodynamisch ungünstigeren Produkts 153 führen.

Bemerkenswert ist hier die Tatsache, daß das starke Alkylierungsmittel Ethyltriflat nicht befähigt ist, Silylenolether zu alkylieren. Der Zusatz von Zinkchlorid verursachte offensichtlich eine weitere Aktivierung des Triflats, so daß die erwünschte Alkylierung doch noch eintrat. Diese Beobachtung könnte auch bei anderen Alkylierungsproblemen hilfreich sein.

Weitere Versuche, Allylbromid bzw. Benzylbromid als Alkylierungsmittel einzusetzen, schlugen fehl. Weder die Reaktionsführung unter Standardbedingungen mit Titantetrachlorid bei -40°C noch mit Zinkchlorid bei Raumtemperatur zeigten bemerkenswerte Umsetzungen (<10%)(siehe Tabelle XXI, S. 177).

Da die Einführung von Allyl- und Benzylgruppen längst in guten Ausbeuten durchführbar ist (siehe Abschnitt 2.2.1), bestand für uns kein weiteres Interesse an einer Untersuchung der Reaktionsbedingungen, die für diese Alkylierungsmittel sicherlich zu finden sind.

7. ANWENDUNG

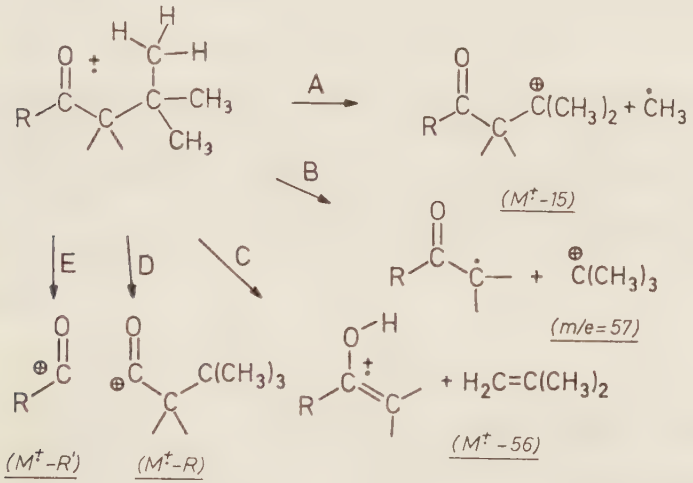
Es wurde bereits angesprochen, daß die gelungene Synthese von α-t-alkylierten Monocarbonylverbindungen nicht nur eine bestehende Lücke auf dem Gebiet der Alkylierung von Carbonylverbindungen schließt, sondern durchaus schon in einer ganzen Reihe von Problemen Anwendung findet. Neben theoretisch interessanten Untersuchungen (Konformationsanalyse usw.) sowie Anwendung bei stereoselektiven Additionsreaktionen kommen auch weitere Gebiete in Frage, wie in den folgenden Abschnitten gezeigt wird.

7.1. BEI MASSENSPEKTROSKOPISCHEN UNTERSUCHUNGEN

Von allen in dieser Arbeit synthetisierten α-t-alkylierten Monocarbonylverbindungen wurden zunächst die Massenspektren bei einer Ionisierungsenergie von 70 eV aufgenommen. Dabei zeigten sich eine Reihe interessanter Aspekte.

Die t-butylierten offenkettigen Ketone 103, 104, 105, 115, 116 und auch der Aldehyd 137 zeigen durchweg das t-Butylkation, m/e = 57, als Basispeak (siehe Schema 10, Weg B, S. 121). In allen Fällen ist die Intensität des Molekülionenpeaks sehr schwach, während die Abspaltung eines Methylradikals als erstes intensiveres Fragment auftritt (siehe Schema 10, Weg A, S. 121). Weitere Fragmente resultieren aus der 'normalen' Ketonfragmentierung[177] (siehe Schema 10,

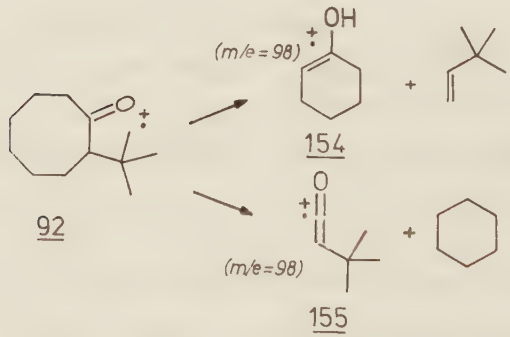
Weg D und E, unten). Eine der Hauptzerfallsreaktionen bei allen α-t-butylierten Ketonen kann der McLAFFERTY-Umlagerung[178] (siehe Schema 10, Weg C, unten) zugeordnet werden, welche bei vielen polar-ungesättigten Systemen die Hauptfragmente liefert.



Schema 10: Zerfallsschema von α-t-Butylketonen

Auch bei den cyclischen t-butylierten Ketonen erweist sich das t-Butylkation als einer der Hauptpeaks. Hier ist in den meisten Fällen die McLAFFERTY-Umlagerung der günstigste Zerfallsweg und bildet bei 87, 90, 94, 97, 112 und 113 den

Basispeak. Auch bei den beiden anderen t-alkylierten Ketonen, dem 2-(1-Methylcyclopentyl)-cyclohexanon (121) und dem 2-(1-Methylcyclohexyl)-cyclohexanon (123) kann der Basispeak der McLAFFERTY-Umlagerung zugeordnet werden. Die beiden Ketone 93 und 99 weisen t-Butylkation als Basispeak auf. Nur 92, das 2-t-Butylcyclooctanon, zeigt einen neuen Basispeak, und zwar bei m/e = 98, welcher möglicherweise durch Fragmentierung zum Ketenradikalkation 155 erklärt werden kann. Auch eine mögliche mehrfache Umlagerung zu 154, wie von SCHWARZ [179] im Massenspektrum verschiedener cyclischer Ketone nachgewiesen wurde, kann nicht ausgeschlossen werden.



Dieses Fragment mit m/e = 98 tritt bei den meisten t-butylierten cyclischen Ketonen mit mittlerer bis hoher In-

tensität auf. Nur beim 2-t-Butylcyclopentanon (95) und beim 2-t-Butyltetralon 97 sinkt die Peakintensität von 155 auf etwa 1% ab. Möglicherweise ist dieser Intensitätsrückgang auf die in diesen Fällen energetisch ungünstige Ringkontraktion nach der Abspaltung des Ketenradikalkations 155 zurückzuführen.

Gänzlich anders verläuft die Fragmentierung der 2-(1-Adamantyl)-Ketone 124, 125, 128, 129 und 130. Da hier die McLAFFERTY-Umlagerung zum Brückenkopfolefin Adamanten führen muß, wurde diesen Massenspektren besondere Aufmerksamkeit geschenkt.

SAUERS berichtete über das Massenspektrum des 2-(1-Adamantyl)-Acetons (156)[180]. Als Basispeak erschien hier das Adamantylkation, m/e = 135, welches durch Abspaltung eines Acetonylradikals entstehen kann. Weiterhin konnte er eine schwache Intensität (m/e = 134) an Adamantenradikalkation (157) beobachten. Die normale McLAFFERTY-Umlagerung wurde nicht registriert.

156 157

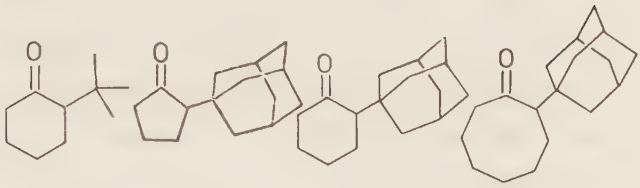
Die in dieser Arbeit untersuchten 2-(1-Adamantyl)-Ketone zeigen durchweg ein ähnliches Verhalten im Massenspektrum. Basispeak ist in allen Fällen das Adamantylkation. Weiterhin sind die für Adamantan und andere Polycyclen typischen Abbaupeaks, m/e = 93 und m/e = 79, in relativen Intensitäten von 7-18% vertreten.

Bemerkenswert ist die Tatsache, daß auch die normale McLAFFERTY-Umlagerung zu einem geringen Teil beobachtet wurde. Die Untersuchungen über die vermutete Adamantenbildung wurden in Zusammenarbeit mit SCHWARZ et al.[181] an den Ketonen 124, 125 und 129 vertieft. Die vermutete direkte Erzeugung von Adamanten aus Radikalkationen via McLAFFERTY-Umlagerungen wurde durch folgende Experimente erhärtet:

1. Der relative Anteil der Eliminierung eines Olefin-Bruchstückes aus 87, 124, 125 und 129 nimmt bei Erniedrigung der Ionisierungsenergie bei allen Verbindungen zu (siehe Tabelle XVII, S. 125).

2. Das Peakprofil für die unimolekularen Zerfälle von $M^{+\cdot}$ $(M\text{-Olefin})^{+\cdot}$ ist für 87, 124, 125 und 129 identisch; die Halbwertsbreite des Signals (in der MS-Terminologie als T_{kin} [Kinetic Energy Release] bezeichnet) beträgt bei 87 18.9 meV und bei 124, 125 und 129 24.6 meV.

TABELLE XVII: Olefin-Eliminierung aus $M^{+\cdot}$ von 87, 124, 125 und 129.



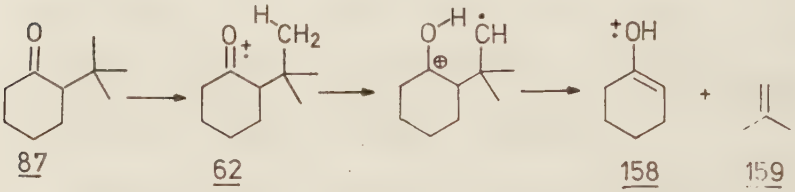
87 124 125 129

Basis-Peak[a] 70eV	m/e 98[b] (25%)	m/e 135[c] (28.1%)	m/e 135 (44.2%)	m/e 135 (30.3%)
	m/e 98 (98%)	m/e 135 (69.4%)	m/e 135 (78.7%)	m/e 135 (58.1%)
$\frac{(M\text{-Olefin})^{+\cdot}_{12eV}}{(M\text{-Olefin})^{+\cdot}_{70eV}}$	3.0	3.5	2.6	7.7
$\frac{m/e\ ^{134}_{12eV}}{m/e\ ^{134}_{70eV}}$ [d]	--	14.0	4.0	14.5

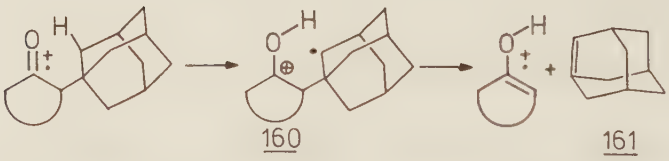
a) Prozentzahlen sind in % $\sum_{40}$ angegeben.
b) m/e 98 = $(M\text{-}C_4H_8)^{+\cdot}$.
c) m/e 135 = Adamantylkation.
d) evt. ionisiertes Adamanten.

Angesichts der Tatsache, daß T_{kin}-Daten in Abhängigkeit von dem Reaktionstyp einer Variation von bis zu 4 Zehnerpotenzen aufweisen können[182], und auch das Peakprofil empfindlich durch den Reaktionstyp (d.h. den Mechanismus) beeinflußt wird[183], bedeutet dies, daß entweder die oben erwähnte Identität zufälliger Natur ist oder aber, daß die Olefin-Eliminierung aus 87, 124, 125 und 129 nach einem

identischen Mechanismus erfolgt. Da der Mechanismus der C_4H_8-Eliminierung aus dem Radikalkation von 87 gesichert ist[179] (s. Schema 11), und hierbei tatsächlich 158 und 159 entstehen, ist zu folgern, daß aus 124, 125 und 129 die entsprechenden Enol-Radikalkationen 160 entstehen und, was viel interessanter ist, gleichzeitig neutrales Adamanten 161 gebildet wird (siehe Schema 12).

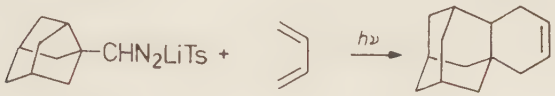


Schema 11: Umlagerung von 87



Schema 12: Umlagerung von α-Adamantyl-Ketonen

Mehrere Arbeitsgruppen beschäftigten sich in den letzten Jahren mit dem experimentellen Nachweis dieses extrem instabilen Brückenkopfolefins 161. Erst kürzlich gelang es JONES[184] das durch Blitzlichtphotolyse aus 162 erzeugte Adamanten mit Butadien abzufangen.



162

7.2 BEI NMR-SPEKTROSKOPISCHEN UNTERSUCHUNGEN

In den letzten Jahren erschienen des öfteren Berichte über Rotationsbarrieren bei t-Butylgruppen, welche mit einem quartären C-Atom verknüpft sind[185,186]. So berichtete ANDERSON unter anderem über solche Untersuchungen mit dynamischer NMR-Spektroskopie am 3,3,4,4-Tetramethylpentanon-(2) (116).

116

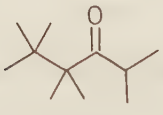
Es wurden keinerlei spektroskopische Anzeichen für das Auftreten einer Rotationsbarriere bei 116 gefunden[186].

Da in dieser Arbeit zwei weitere Ketone mit quartärer Verknüpfung der t-Butylgruppe, 103 und 113, synthetisiert worden waren, wurden an diesen Beispielen orientierende Untersuchungen über eventuell vorhandene Rotationsbarrie-

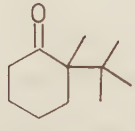
ren durchgeführt. Während ^{1}H-NMR-spektroskopische Untersuchungen bei 103 bis -100°C keinerlei Anzeichen für eine Rotationsbarriere erkennen ließen, wurde bei 113 eine deutliche Zunahme der relativen Linienbreite bei -100°C registriert (vergleiche Tabelle XVIII).

TABELLE XVIII: Halbwertsbreiten der ^{1}H-NMR-Signale der t-Butylprotonen von 113 im Vergleich zum Standard TMS, gemessen in Dideuteromethylenchlorid bei 100 MHz

Temp. (°C)	Δ 113 (mm)	Δ TMS (mm)	Δ 113/Δ TMS
RT	1.2	0.9	1.3
-50	3.0	1.5	2.0
-75	4.0	2.0	2.0
-92	9.2	3.8	2.4
-100	12.5	2.8	4.5



103



113

^{13}C-NMR-spektroskopische Untersuchungen konnten diesen Befund bestätigen. Abbildung 11 zeigt die ^{13}C-NMR-Spektren von 113 bei verschiedenen Temperaturen. Eindeutig ist die Linienverbreiterung der Methyl-C-Atome der t-Butylgruppe relativ zu den anderen Signalen zu erkennen, wenngleich bei -100°C die Koaleszenstemperatur noch nicht erreicht ist. Trotzdem können die Ergebnisse als eindeutige Anzeichen für das Auftreten einer Rotationsbarriere bei 113 gewertet werden.

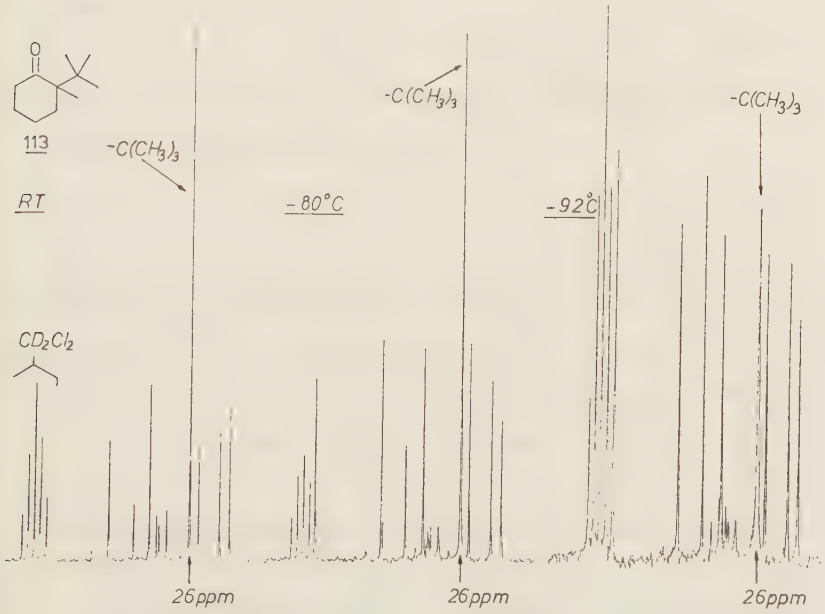
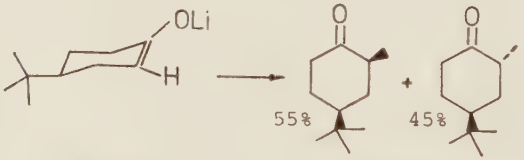


Abb. 11 ^{13}C-NMR-Spektren von 2-t-Butyl-2-methylcyclohexanon (113), aufgenommen in CD_2Cl_2 und 100 MHz bei RT, -75°C und -92°C

Zur exakten Bestimmung der Rotationsbarriere von 113 sind jedoch weitere Untersuchungen bei tieferen Temperaturen und eine Linienformanalyse notwendig.

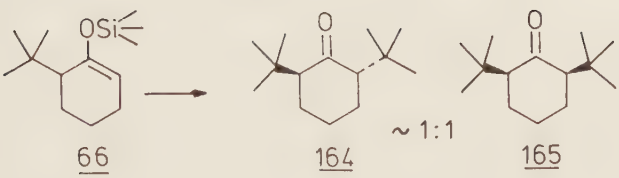
Der Stereochemie der Alkylierung von Enolaten und maskierten Ketonen wurde in letzter Zeit im Rahmen der stereochemischen Entwicklung erhöhte Aufmerksamkeit geschenkt[187]. So konnte gezeigt werden, daß z.B. die Alkylierung des Lithiumenolats 163 sowohl mit Ethyljodid als auch mit Triethyloxoniumsalzen keine Stereoselektivität zeigt[188]:



163

Da solche primären Alkylierungen sterisch weniger anspruchsvoll sind als die, in der vorliegenden Arbeit durchgeführten tertiären Alkylierungen, schien es von Interesse, die Stereoselektivität dieser Reaktion zu untersuchen.

Wie bereits erwähnt (siehe S. 56), setzt sich das durch t-Butylierung des Silylenolethers 66 erhaltene 2,6-Di-t-butylcyclohexanon (100) zu nahezu gleichen Teilen aus den beiden Isomeren 164 und 165 zusammen.



66 164 165

Das ^{1}H-NMR-Spektrum von 100 zeigt die t-Butylprotonen des Gemisches als scharfes Singulett (siehe Abb. 12). Durch Komplexierung mit Zinntetrachlorid wird eine Aufspaltung dieses Singuletts in zwei Einzelsignale, A und B, bewirkt (siehe Abb. 12), deren Intensitätsverhältnis das gaschromatographische Ergebnis wiederspiegelt.

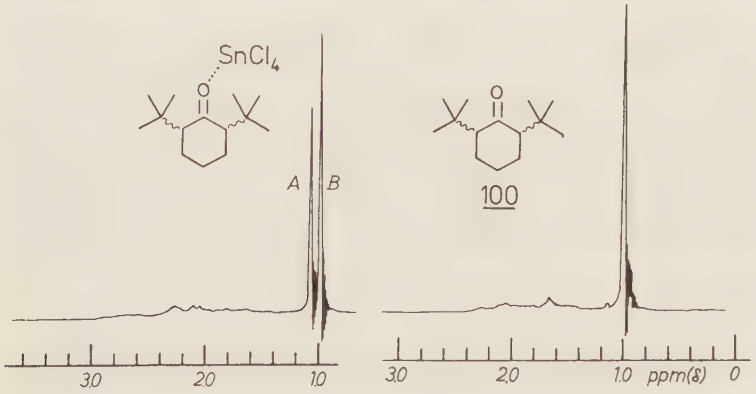
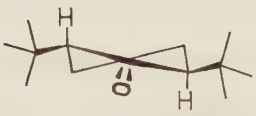


Abb. 12 ^{1}H-NMR-Spektren des Isomerengemisches von 100 mit und ohne LEWIS-Säure, gemessen in CCl_4 bei 60 MHz

Da offensichtlich nur Peak A eine Tieffeldverschiebung erfuhr, kann man annehmen, daß nur eines der beiden Isomeren komplexiert werden konnte. Die Tatsache, daß bei beiden Isomeren die t-Butylprotonen als scharfes Singulett erscheinen, läßt vermuten, daß 164 in der Twistform 164a und 165 in der Sesselform 165a vorliegen, da nur in diesen Konformationen beide t-Butylgruppen jeweils die gleiche chemische Umgebung besitzen[189].



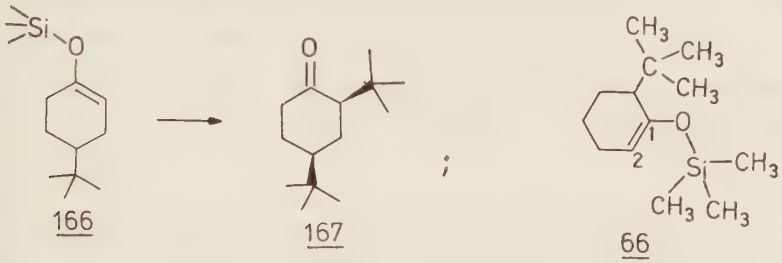
164a

165a

Bei 164a ist nun der Abstand der beiden Zentralatome der t-Butylgruppen wesentlich größer, als bei 165a (Molekülmodell), wodurch die Komplexierung mit LEWIS-Säure bei 164 gegenüber 165 erleichtert sein sollte. Wir vermuten daher, daß das schwächere Signal A in Abbildung 12 dem trans-Isomeren 164 zuzuordnen ist. Damit ließe sich auch das Ergebnis der gaschromatographischen Untersuchung deuten: 66 → 45% 164 + 55% 165. Da 165 das thermodynamisch stabilere Isomere von 100 sein sollte, ist diese Zuordnung durchaus vernünftig. Die von RICKBORN[124] durchgeführte Zuordnung durch Reduktion zu den entsprechenden Alkoholen steht noch aus.

All diese Untersuchungen ergaben nun, daß die t-Butylierung von 66 nicht stereoselektiv verläuft.

Es ist inzwischen bekannt, daß beim isomeren 166 die t-Butylierung überwiegend cis-2,4,-Di-t-butylcyclohexanon (167) ergibt (cis:trans = 85:15)[189], was in vollständiger Übereinstimmung zu den Ergebnissen von RICKBORN[124] und dort zitierten Arbeiten steht.



166 167 66

Da bei 66 die Trimethylsilylgruppe durch die t-Butylgruppe in die cis-Konformation zur Doppelbindung gezwungen wird, muß man annehmen, daß hier im Gegensatz zu 166 der normalerweise günstigere, äquatoriale Angriff stark behindert wird. Dies sollte zu vermehrtem axialem Angriff führen, wodurch der erhöhte Anteil an trans-Produkt 165 verständlich wird.

Daß die Trimethylsilylgruppe in 66 nahe am Reaktionszentrum 2 fixiert ist, ist für einen weiteren Anwendungsaspekt äußerst interessant, und zwar für eine mögliche asymmetrische Synthese. Durch die Anwndung von optisch aktiven Silylresten ließe sich bei Silylenolethern wie 66 eine maximale asymmetrische Beeinflussung des Reaktionszentrums erzielen, wodurch eine enantioselektive tertiäre Alkylierung von Ketonen ermöglicht würde.

7.3 RIECHSTOFFEIGENSCHAFTEN

Der stark minzenartige Geruch einiger der hier synthetisierten Ketone verspricht eine mögliche Anwendung auf dem Gebiet der Riechstoffe. 2-t-Butylcyclohexanon wird als Pfefferminzriechstoff bereits genutzt[118], dagegen zeigten die Untersuchungen einiger unserer Proben durch die Riechstoffabteilung der Firma BAYER AG zu große Flüchtigkeit, um explizit schon als Riechstoff geeignet zu sein. Eine gezielte Anwendung unseres Verfahrens zur Darstellung geeigneter Riechstoffe ist jedoch durchaus denkbar.

7.4 ALS MODELLVERBINDUNGEN BEI THERMOLYTISCHEN STUDIEN

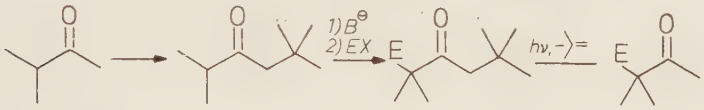
Ein zur Zeit aktuelles Gebiet in der Radikalchemie bezieht sich auf die C-C-Homolyse sterisch anspruchsvoller Verbindungen, wie die jüngsten Arbeiten von RÜCHARDT[126] zeigen. Das Problem besteht in der Darstellung solcher Verbindungen. Hier bietet sich das in dieser Arbeit beschriebene Verfahren an. In der Tat wird es bereits im Arbeitskreis von Professor RÜCHARDT angewandt[190].

7.5 AUF PHOTOCHEMISCHEM GEBIET

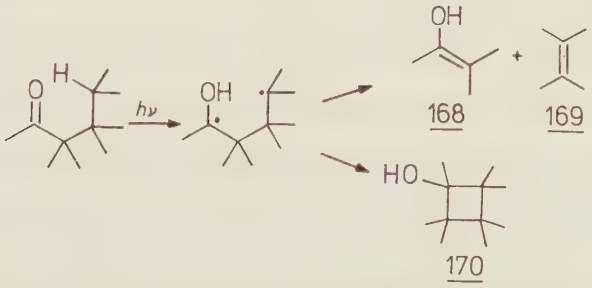
Auch photochemisch sind die α-t-alkylierten Ketone durchaus von Interesse. Da sich 2-t-Butyl-Ketone durch Photoeliminie-

rung vom NORRISH-Typ II wieder zum Ausgangsketon umwandeln lassen[191], eröffnet sich hier die Möglichkeit, die t-Butylgruppe als chemisch inerte Schutz- oder Synthesehilfsgruppe zu benutzen.

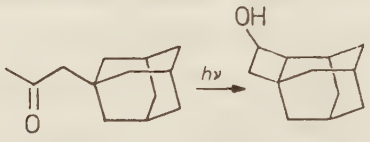
So ließen sich möglicherweise regioselektive elektrophile Reaktionen an unsymmetrischen Ketonen durchführen, wie durch folgende Reaktionssequenz verdeutlicht wird:



Es ist bekannt, daß bei Ketonen mit γ-Wasserstoffen sehr leicht die β-Bindung gespalten wird unter Bildung von Enolen 168 und Alkenen 169. Als Nebenprodukt tritt bei dieser NORRISH-Typ-II-Photoeliminierung die Cyclisierung zum Cyclobutanol 170 auf. Diese Konkurrenz, β-Spaltung/Cyclisierung, kann durch Verwendung von Brückenkopfatomen als γ-C-Atom weitgehend zugunsten der Cyclisierung verschoben werden.



SAUERS konnte zeigen, daß sich 2-(1-Adamantyl)-propanon-(2) (156) durch Bestrahlung in guten Ausbeuten in das entsprechende Cyclobutanol 171 umwandelt[180]. Durch analoge Reaktion könnten die nun leicht zugänglichen 2-(1-Adamantyl)-Ketone in polycyclische Alkohole, wie 171, überführt werden:



156 171

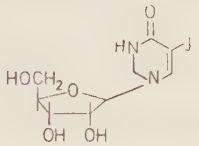
7.6 AUF PHARMAZEUTISCHEM GEBIET

Die antiinfektiöse Therapie repräsentiert eine der erfolgreichsten Entwicklungen auf dem Gebiete der Pharmakotherapie in unserem Jahrhundert. Die meisten bakteriellen Infektionen werden heute mit Antibiotika oder Chemotherapeutika erfolgreich behandelt. Im Gegensatz dazu ist man im Falle einer akuten Virusinfektion auch heute noch weitgehend auf das Abwehrsystem des Körpers angewiesen. Echte Viren werden wegen der besonderen Art ihrer Replikation und Struktur von den üblichen antibakteriell wirksamen Stoffen nicht gehemmt. Es gibt bis heute keine den Antibiotika vergleichbaren Pharmaka, welche mit Erfolg bei viralen Infektionen eingesetzt werden können.

Die Entwicklung von geeigneten Virusimpfstoffen zur Aktivierung der natürlichen Infektabwehr stellt bis heute die erfolgreichste Methode zur Verhütung von viralen Erkrankungen des Menschen dar, denn die antivirale Therapie steht trotz aller Fortschritte in der virologischen Grundlagenforschung noch am Anfang ihrer Entwicklung[192].

Bis heute werden nur drei Substanzen zur Behandlung von Viruserkrankungen therapeutisch genutzt:

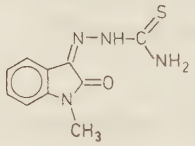
A) IDOXURIN (Iduridin®, Synmiol®, [5-Jod-2-desoxy-uridin])[192]



Das Präparat ist wirksam bei Herpes simplex, Varizellen, Pockenviren und anderen DNA-Viren. Es wird vor allem lokal bei Hornhautentzündungen eingesetzt. Wegen seiner hohen Toxizität ist eine parenterale Anwendung nur bei lebensbedrohenden Schwerstinfektionen indiziert. Durch Verabreichung nahezu letaler Dosen wurde es allerdings schon erfolgreich bei Hirnhautentzündungen und Blutvergiftungen eingesetzt. Als Nebenwirkungen wurden bisher Haarausfall, Mundschleimhautentzündung, Mangel an weißen Blutkörperchen und Thrombozyten beobachtet. IDOXURIN wird anstelle von Thymidin in die Virus-DNA eingebaut, wodurch funktionsuntüchtige Proteine entstehen. Natürlich stört IDOXURIN auch die DNA-Synthese von

nicht infizierten Zellen und führt damit zu den unerwünschten Nebenwirkungen und zu seiner geringen therapeutischen Breite.

B) METHISAZON (Marboran®, [N-Methyl-isatin-β-isothiosemicarbazon])[192]



Dieses Präparat wird praktisch nur beim Pockenvirus angewandt und hat sich besonders als Prophylaktikum bewährt. Eine gewisse Wirkung war auch noch bei Einnahme während der Inkubationszeit nachzuweisen. Bei akuter Infektion erwies es sich jedoch als unwirksam. Seine größte Bedeutung liegt in der Behandlung schwerer Komplikationen nach Pokkenimpfungen. Als Nebenwirkungen treten vor allem gastrointestinale Störungen auf.

C) AMANTADIN (Symetrel®, [1-Amino-adamantan])[193]

Dieses Präparat wird hauptsächlich als Prophylaktikum und Therapeutikum bei Influenza A-Grippe eingesetzt. Erfolge wurden in jüngster Zeit auch bei der Therapie der Gürtelrose verzeichnet[194].

Als Nebenwirkungen treten bei hoher Dosierung vor allem Ataxie, Schlaflosigkeit und gastrointestinale Störungen auf.

Seit die antivirale Wirkung von AMANTADIN Anfang der 60er Jahre entdeckt wurde, haben allgemein Adamantan-Derivate als biologisch aktive Verbindungen kontinuierlich an Bedeutung gewonnen. Vor allem die Anwendung der Adamantan-Derivate von bekannten biologisch aktiven Substanzen ist zum Teil erfolgreich untersucht worden. So wurde die stark lipophile Adamantyl-Gruppe als Substituent an biologisch aktiven Präparaten eingesetzt, wodurch in mehreren Fällen die Wanderung der Substanz zum Wirkort beschleunigt, und die Dosis herabgesetzt werden konnte[195]. Auch sedative Eigenschaften von Adamantan-Derivaten wurden inzwischen beobachtet[196]. AMANTADIN selbst wird inzwischen nicht nur als antivirales Mittel eingesetzt, sondern hat sich auch als anti-PARKINSON-Mittel einen Namen gemacht (PK-Merz®, Symetrel®).

Eine große Anzahl von Adamantan-Derivaten wurde bisher im Hinblick auf ihre antivirale Wirkung untersucht (siehe Tabelle XIX, S. 140). Weitgehend unbekannt in ihrer biologischen Wirkung sind bisher α-Adamantylcarbonylverbindungen vor allem deshalb, weil sie präparativ nicht zugänglich waren. Das in der vorliegenden Arbeit präsentierte Verfahren zur tertiären Alkylierung von Carbonylverbindungen

eröffnet die Möglichkeit, bisher unbekannte 2-(1-Adamantyl)-Ketone zu synthetisieren und damit den Zugang zu einer Reihe pharmakologisch interessanter Verbindungen zu schaffen.

TABELLE XIX: Antivirale Aktivität bekannter Adamantanderivate.

Anmerkung: die Werte wurden aus der Veröffentlichung von Inamoto[137] entnommen.

Substanz	MIC[a]	MCC[b]
Ad-H	7300	7300
Ad-NH_2·HCl	1300	1300
Ad-$COCH_3$	560	1400
Ad-CH_2Cl	270	270
Ad-$CONH_2$	2800	5600
Ad-CH_2CN	570	2900
Ad-Br	470	2300

a) minimum inhibitory concentration (nmol/ml)
b) minimum cytotoxic concentration (nmol/ml)

INAMOTO konnte bereits zeigen, daß 2-(1-Adamantyl)-Ketone biologisch äußerst aktive Verbindungen sind[137]. Durch Hydrierung der entsprechenden Adamantylphenole gelang es ihm, einige Adamantylcyclohexanone zu synthetisieren und auf ihre antivirale Wirkung zu untersuchen. Alle drei untersuchten Ketone zeigen überraschend starke antivirale Wirkung (siehe Tabelle XX, S. 141).

TABELLE XX: Antivirale Aktivität von Adamantylcyclohexanonen[137]

Substanz	MIC[a]	MCC[b]
4-Ad-	260	340
2-Ad-4-Me-	410	2000
2-Ad-5-Me-	200	1000
2-Ad-6-Me-	200	1000

a) minimum inhibitory concentration (nmol/ml)

b) minimum cytotoxic concentration (nmol/ml)

Wünschenswert bei antiviralen Mitteln, wie bei Arzneimitteln allgemein, ist eine möglichst geringe cytotoxische Wirkung. Gerade dies ist jedoch bei antiviralen Mitteln auf Grund ihres beschränkten Wirkungsmechanismuses besonders schwierig. So beginnt z.B. bei in vitro Versuchen mit Viren der Hühnerpest die antivirale Wirkung von AMANTADIN bei einer Konzentration von 1300 nmol/ml. Bei dieser Konzentration wirkt AMANTADIN jedoch bereits cytotoxisch. Hieraus geht hervor, daß bei antiviraler Wirkung auch Zellstörungen an nicht infizierten Zellen auftreten können. Die wenigen untersuchten 2-(1-Adamantyl)-Ketone zeigen jedoch ein wesentlich günstigeres Verhältnis. So ist 2-(1-Adamantyl)-4-methylcyclohexanon (128)

schon in einer Konzentration von 400 nmol/ml antiviral wirksam, während es erst bei einer Konzentration von 2000 nmol/ml seine cytotoxische Wirkung entfaltet. Dies zeigt, daß die wenigen untersuchten 2-(1-Adamantyl)-Ketone dem bekannten AMANTADIN unter den gewählten Bedingungen überlegen sind. Diese vielversprechenden Ergebnisse sollten nun zu systematischen Untersuchungen der durch die vorgelegte Arbeit leicht zugänglichen 2-(1-Adamantyl)-Ketone ermuntern.

8. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

In der vorliegenden Arbeit wird versucht, den derzeitigen Stand der α-Alkylierung von Monocarbonylverbindungen systematisch zu erfassen und übersichtlich darzustellen. Bei den zitierten Arbeiten wird vor allem auf präparative Anwendung Wert gelegt. Auf Schwierigkeiten und Probleme in diesem Gebiet wird hingewiesen. Die in der Literatur bisher nur in wenigen Fällen beschriebene tertiäre α-Alkylierung von Monocarbonylverbindungen bildet das zentrale Thema des präparativen Teils.

Der Schwerpunkt der Arbeit liegt in der Entwicklung eines neuen, allgemein anwendbaren Verfahrens, welches es gestattet, tertiäre Alkylgruppen in guten bis sehr guten Ausbeuten in α-Stellung bei Monocarbonylverbindungen einzuführen. Wichtig ist hierbei, daß die neue tertiäre Alkylgruppe sowohl mit primären und sekundären als auch mit tertiären Zentren verknüpft werden kann. Es ist gezeigt worden, daß nicht nur tertiäre Butylgruppen, sondern ganz allgemein tertiäre Alkylgruppen eingeführt werden können, wobei besonders die Adamantyl-Gruppe hervorzuheben ist.

Die für die Reaktion benötigten Silylenolether sind in guten Ausbeuten direkt aus den zu alkylierenden Ketonen zugänglich. Hier wurde neben bekannten Methoden ein besonders einfaches und preiswertes Verfahren zur Darstellung kinetischer Silylenolether entwickelt.

Besondere Aufmerksamkeit wird den Anwendungsgrenzen des Verfahrens gewidmet. Hier erwies sich die gewählte Methode als besonders glücklich, da nur bei zwei Ketonen die t-Butylierung in Ausbeuten unter 50% verlief. Gerade diese beiden Beispiele, das Aceton und das Acetophenon, stellen die einzigen, lange bekannten Vertreter t-butylierter Ketone dar, welche sich durch eine Reihe anderer Verfahren in guten Ausbeuten synthetisieren lassen (siehe S. 61 und 112). Die sterische Belastbarkeit des Verfahrens stieß beim Versuch der zweifachen t-Butylierung an einem C-Atom auf ihre Grenze. Hier versagt das Verfahren bisher.

Die Güte dieser neuen Synthesemethode konnte an 22 Beispielen demonstriert werden. Vor allem muß die tertiäre Alkylierung cyclischer Ketone hervorgehoben werden, da diese Verbindungen bisher nahezu unzugänglich waren. Weiterhin konnte gezeigt werden, daß die t-Butylierungen sowohl chemoselektiv als auch regiospezifisch verlaufen.

Katalysatoruntersuchungen ergaben, daß besonders bei empfindlicheren Silylenolethern mit Wismuttrichlorid, Zirkoniumtetrachlorid und Galiumtrichlorid eine Reihe milder Katalysatoren zur Verfügung stehen, welche bei Versagen des Standardverfahrens durchaus erfolgversprechend sind. Eine Alternative zum Standardverfahren stellt möglicherweise die Anwendung von Eisen(III)chlorid dar, welches vor allem die Durchführung größerer Ansätze ermöglichen sollte.
Durch die in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse ist es inzwischen gelungen, das Verfahren auf Ester zu übertragen.

Dadurch ist es nun möglich, auch bei Estern t-Alkylgruppen in guten Ausbeuten einzuführen[197]. Eine Kombination dieses Verfahrens mit der Keton-Synthese von COOK[112] und DUBOIS[198] eröffnet die Möglichkeit, unsymmetrische Ketone mit definierter Stellung der tertiären Alkylgruppe gezielt zu synthetisieren.

Die Verwendung weiterer tertiärer Alkylgruppen ist geplant. Es ist zu prüfen, ob und welche funktionellen Gruppen bei der Umsetzung toleriert werden. Auch andere Alkylierungsmittel (z.B. Epoxide) seien in diesem Zusammenhang erwähnt. Schließlich kommen auch intramolekulare Varianten der tertiären Alkylierung in Frage, speziell auf dem Gebiet der Naturstoffchemie.

Nach all diesen ernsten und wohlüberlegten Ausführungen möchte ich zum Schluß noch ein Nürnberger 'Orginal' zitieren: 'Das Leben geht weiter und der Kittel brennt nicht'.

9. EXPERIMENTELLER TEIL

9.1 VORBEMERKUNGEN

Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert und wurden mit dem Heizmikroskop RCH der Firma REICHERT, Wien, bestimmt.
Die Siedepunkte wurden nicht exakt bestimmt und sollen deshalb nur als Anhaltspunkte verstanden werden.
Die Elementaranalysen wurden von Herrn F.PFEIFFER, Fachbereich Chemie der Universität Marburg, und vom Mikroanalytischen Laboratorium BELLER, Göttingen, ausgeführt.
Die IR-Spektren wurden mit dem Gerät Perkin-Elmer 457 aufgenommen. Die Banden sind durch ihre Wellenzahl (cm^{-1}) und durch eine ungefähre Intensitätsangabe (ss = sehr stark, s = stark, m = mittel) gekennzeichnet.
Die Massenspektren wurden mit dem Gerät Atlas CH-4 aufgenommen.
Bei den NMR-Spektren handelt es sich ausschließlich um Protonenspektren, deren chemische Verschiebung in δ (ppm) angegeben ist. Die Spektren wurden mit den Geräten T 60, HA 100 und XL 100 aufgenommen. Als Lösungsmittel wurde Tetrachlorkohlenstoff (CCl_4) mit Tetramethylsilan (TMS, δ = 0 ppm) oder Benzol (δ = 7.2 ppm) als internem Standard verwendet.
Alle analytischen gaschromatographischen Untersuchungen wurden mit dem Gerät PE 900 durchgeführt. Als Säulenmaterial wurde SE 52, 4% auf Chromosorb G, AW-DMCS 80-100 mesh, verwendet.
Die Verbindungen bzw. Nebenprodukte wurden durch direkten Vergleich mit authentischen Proben identifiziert.
Alle präparativen gaschromatographischen Trennungen wurden mit dem Gerät Aerograph A 90-P3 und der Säule SE 30, 5% auf Chromosorb G, AW-DMCS 60-80 mesh, durchgeführt.

Allgemeine Vorbereitungen:

Es wurden nur getrocknete Lösungsmittel verwendet.

Tetrachlorkohlenstoff wurde über Phosphorpentachlorid destilliert und über einer 60cm-4Å-Molekularsiebsäule aufbewahrt.

Diethylether wurde mit Calciumchlorid vorgetrocknet, über eine 40cm-Aluminiumoxid-Säule (neutral, Akt. I) filtriert und über einer 4Å-Molekularsiebsäule aufbewahrt.

n-Pentan wurde über eine 40cm-Aluminiumoxid-Säule (neutral, Akt. I) filtriert.

Acetonitril wurde über Nacht mit Kaliumpermanganat und Natriumcarbonat gerührt, über Aluminiumoxid (neutral, Akt. I) filtriert, über Phosphorpentoxid destilliert und über einer 4Å-Molekularsiebsäule aufbewahrt.

Dichlormethan wurde mit einer 10%igen Bicarbonat-Lösung, 5%iger Schwefelsäure, 2,5%iger Natronlauge und destilliertem Wasser ausgeschüttelt, über Aluminiumoxid (neutral, Akt.I) filtriert, destilliert und über 4Å-Molekularsieb aufbewahrt.

Tetrahydrofuran wurde mit Kaliumhydroxid vorgetrocknet, mit Calciumhydrid über Nacht gerührt, destilliert, mit Natrium nachgetrocknet und über einer 40cm-Aluminiumoxid-Säule (neutral, Akt. I) aufbewahrt.

Benzol wurde mit Natrium getrocknet, destilliert und über 4Å-Molekularsieb aufbewahrt.

Dimethylformamid wurde durch aceotrope Destillation mit Benzol getrocknet.

Triethylamin wurde über Calciumhydrid getrocknet und destilliert.

Trimethylsilylchlorid wurde unter Stickstoff destilliert, 1% Triethylamin zugegeben und unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit aufbewahrt.

9.2 DARSTELLUNG DER SILYLENOLETHER

Die Darstellung der Silylenolether (siehe Tab. VIII, S. 41) nach den Methoden A,C,D (siehe Abschnitt 4.1) wurde analog den Literaturvorschriften durchgeführt. Repräsentative Vorschriften werden im folgenden angegeben.

METHODE A[28]:

Zu einer Lösung von 66 g (0.6 mol) Trimethylsilylchlorid und 121 g (0.5 mol) Triethylamin in 200 ml Dimethylformamid wird unter Rühren 0.5 mol Keton zugegeben. Nach dem die angegebene Zeit (siehe Tab. VIII, S. 41) unter Rückfluß gerührt worden war, wird das Reaktionsgemisch auf $0^{\circ}C$ abgekühlt, mit etwa 300 ml n-Pentan verdünnt und mit etwa 500 ml Eiswasser ausgeschüttelt. Danach wird die organische Phase sehr schnell mit eiskalter 2n-Salzsäure (200 ml) und darauf mit 200 ml eiskalter 5%iger Natriumbicarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird nun über Magnesiumsulfat getrocknet, das Pentan abgezogen und der Rückstand destilliert.

METHODE B:

Eine Lösung von 0.5 mol Styrol in 200 ml Ether wird langsam innerhalb von 2-3 Stunden zu einer, am Rückfluß siedenden

Mischung von 1.0 mol granuliertem Lithium und 1.0 mol Diisopropylamin in 500 ml Ether unter kräftigem Führen zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird die Mischung weitere 2 Stunden am Sieden gehalten. Nun wird auf 0°C abgekühlt und die Lösung von 1.0 mol Keton in 100 ml Ether innerhalb 15-20 Minuten zugetropft. Man läßt weitere 20 Minuten bei 0°C nachrühren und quencht dann die Lösung durch schnelle Zugabe von 1.1 mol Trimethylsilylchlorid. Die Kühlung wird entfernt und man läßt weiterrühren, bis die Lithiumchloridabscheidung erfolgt ist. Meist genügt die Zugabe einer Spatelspitze Lithiumchlorids um eine ausbleibende Abscheidung zu initiieren. Danach wird die Reaktionslösung mit Eiswasser, kalter 2n-Salzsäure, 5%iger Natriumbicarbonat-Lösung und nochmals Eiswasser ausgeschüttelt, die Etherphase abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und destilliert.

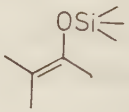
METHODE C[94]:

3 g (33 mmol) Diisopropylamin in 20 ml Tetrahydrofuran werden auf -20°C abgekühlt und mit 20 ml einer 15%igen Butyllithium-Lösung in n-Hexan versetzt. Dann werden 25 mmol Keton in 10 ml Tetrahydrofuran langsam zugetropft, 30 Minuten nachgerührt, auf 0°C erwärmt und nun 8 ml (etwa 60 mmol) Trimethylsilylchlorid schnell zugegeben . Das ausgefallene Lithiumchlorid wird mit einer Stickstofffritte abfiltriert und die klare Reaktionslösung wird unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit destilliert.

METHODE D[95]:

Zu einer Suspension von 1.2 g (30 mmol) Kaliumhydrid in 50 ml Tetrahydrofuran werden unter starkem Rühren 25 mmol Keton in 40 ml,Tetrahydrofuran bei RT zugetropft. Nachdem die Wasserstoffentwicklung beendet ist (meist 20-30 Minuten) werden 5 ml (etwa 40 mmol) Trimethylsilylchlorid zugegeben und nach beendeter Kaliumchlorid-Abscheidung wird die Reaktionslösung über eine Stickstofffritte filtriert und unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit destilliert.

2-Trimethylsiloxy-3-methylbuten-(2) 52



Methode A, Reaktionsdauer 70 h

Ansatz: 0.5 mol; Ausbeute 32 g (40%)

Sdp. 75-77°C/90 Torr.

Analysenreines 52 wurde durch präparative Gaschromatographie isoliert.

$C_8H_{18}OSi$ (158.32) Ber. C 60.70 H 11.46

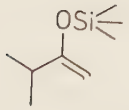
Gef. C 60.75 H 11.19

NMR (CCl_4): 0.09 (s, 9H), 1.50 (s, 6H), 1.65 (s, 3H).

IR (Film): 2960 (s), 2920 (s), 2860 (m), 1690 (s), 1260 (ss), 1195 (ss), 1020 (s), 970 (s), 955 (m), 865 (ss), 845 (ss).

MS (70eV): 158 (M^+, 27%), 143 (M^+-CH_3, 35%), 73 (R_3Si^+, 100%), 75 (R_2SiOH^+, 95%).

2-Trimethylsiloxy-3-methylbuten-(1) 61



Methode A, Reaktionsdauer 3 h

Ansatz: 0.3 mol; Ausbeute 26 g (55%);

Sdp. 70-75°C/90 Torr.

Analysenreines 61' wurde durch präparative Gaschromatographie isoliert.

$C_8H_{18}OSi$ (158.32) Ber. C 60.70 H 11.49

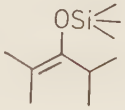
Gef. C 61.14 H 11.37

NMR (CCl_4): 0.35 (s, 9H), 1.02 (d, 6H), 2.2 (septett, 1H), 3.97 (d, 2H).

IR (Film): 2960 (s), 1620 (m), 1305 (m), 1281 (m), 1255 (s), 1235 (m), 1080 (m), 1010 (s), 860 (m), 845 (s).

MS (70eV): 158 (M^+, 18%), 143 (M^+-CH_3, 35%), 75 (R_2SiOH^+, 100%), 73 (R_3Si^+, 64%).

2,4-Dimethyl-3-trimethylsiloxypenten-(2) 62



Methode B;

Ansatz: 1 mol; Ausbeute 149 g (80%);

Sdp. 83°C/42 Torr.

$C_{10}H_{22}OSi$ (186.37) Ber. C 64.45 H 11.90

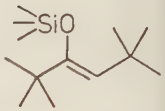
Gef. C 64.69 H 11.81

NMR (CCl_4): 0.20 (s, 9H), 0.99 (d, 6H), 1.59 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 2.76 (septett, 1H).

IR (Film): 2955 (s), 1670 (m), 1465 (m), 1265 (s), 1250 (s), 1205 (s), 1165 (s), 1075 (s), 950 (m), 875 (s), 840 (s), 750 (m).

MS (70eV): 186 (M^+, 23%), 171 (M^+-CH_3, 26%), 81 ($M^+-R_3SiOH-CH_3$, 23%), 75 (R_2SiOH^+, 46%), 73 (R_3Si^+, 100%).

2,2,5,5-Tetramethyl-3-trimethylsiloxyhexen-(3) 63



Methode C;

Ansatz: 25 mmol; Ausbeute 5,3 g (91%);

Sdp. 134-137°C/55 Torr.

$C_{13}H_{28}OSi$ (228.45) Ber. C 68.35 H 12.35

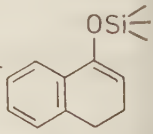
Gef. C 68.30 H 12.29

NMR (CCl_4): 0.30 (s, 9H), 1.03 (s, 9H), 1.07 (s, 9H), 4.47 (s, 1H).

IR (Film): 2960 (ss), 2875 (s), 1650 (s), 1395 (m), 1365 (s), 1345 (s), 1260 (ss), 1205 (m), 1185 (m), 1135 (ss), 1055 (s), 960 (s), 850 (ss), 760 (m).

MS (70eV): 228 (M^+, 4%), 213 (M^+-CH_3, 46%), 123 ($M^+-R_3SiOH_2-CH_3$, 43%), 75 (R_2SiOH^+, 22%), 73 (R_3Si^+, 100%), 57 ($C_4H_9^+$, 23%).

1-Trimethylsiloxy-2-t-butyl-3,4-dihydronaphthalin 64



Methode D;

Ansatz 15 mmol; da das ^{1}H-NMR-Spektrum quantitative Umsetzung zeigt, wurde die Substanz wegen Zersetzungsgefahr nicht destilliert, sondern nur durch Filtration und Abdestillation des Lösungsmittels gereinigt.

$C_{17}H_{26}OSi$ Ber. 274.1753

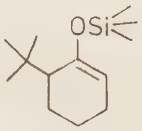
Gef. 274.1749 (MS)

NMR (CCl_4): 0.21 (s, 9H), 1.28 (s, 9H), 2.15-2.63 (m, 4H), 7.06-7.38 (m, 4H).

IR (Film): 2970 (ss), 1695 (ss), 1605 (m), 1485 (m), 1460 (m), 1370 (m), 1300 (s), 1260 (ss), 1100 (s), 980 (s), 960 (s), 850 (ss), 760 (s).

MS (70eV): 274 (M^+, 7%), 259 (M^+-CH_3, 15%), 234 ($M^+-C_2H_6$, 12%), 146 (Tetralon$^+$, 58%), 147 (Tetralon-H^+, 98%), 75 (R_2SiOH^+, 28%), 73 (R_3Si^+, 100%), 57 ($C_4H_9^+$, 56%).

2-Trimethylsiloxy-3-t-butylcyclohexen 66



Methode B;

Ansatz: 50 mmol; Ausbeute 9.5 g (84%);

Sdp. 110-112°C/16 Torr.

$C_{13}H_{26}OSi$ (226.40) Ber. C 68.96 H 11.58

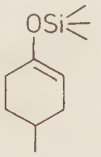
Gef. C 69.30 H 11.36

NMR (CCl_4): 0.15 (s, 9H), 0.98 (s, 9H), 1.2-2.1 (m, 7H), 4.8 (t, 1H).

IR (Film): 2960 (s), 1700 (m), 1370 (m), 1270 (m), 1255 (s), 1230 (m), 1180 (s), 920 (s), 880 (m), 850 (s).

MS (70eV): 226 (M^+, 9%), 211 (M^+-CH_3, 7%), 170 ($M^+-C_4H_8$, 100%), 155 (170-CH_3, 14%), 73 (R_3Si^+, 75%), 57 ($C_4H_9^+$, 40%).

2-Trimethylsiloxy-4-methylcyclohexen 70



Methode A; Reaktionsdauer 3 h;

Ansatz: 0.25 mol; Ausbeute 34 g (74%)(Isomerengem.);

Sdp. 85°C/30 Torr

$C_{10}H_{20}OSi$ (184.35) Ber. C 65.15 H 10.94

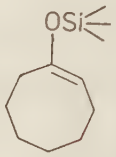
Gef. C 65.12 H 10.96

NMR (CCl_4): 0.13 (s, 9H), 0.92 (d, 3H), 1.0-2.2 (m, 7H), 4.6-4.8 (m, 1H).

IR (Film): 2960 (s), 2920 (s), 1675 (s), 1255 (s), 1225 (m), 1195 (ss), 900 (ss), 850 (ss), 755 (m).

MS (70eV): 184 (M^+, 26%), 169 (M^+-CH_3, 35%), 142 ($M^+-C_3H_6$, 61%), 127 ($M^+-C_4H_9$, 78%), 75 (R_2SiOH^+, 100%), 73 (R_3Si^+, 59%).

1-Trimethylsiloxycycloocten 74



Methode B;

Ansatz: 0.2 mol; Ausbeute 35 g (89%);

Sdp. 86°C/11 Torr.

$C_{11}H_{22}OSi$ (198.382) Ber. C 66.60 H 11.18

Gef. C 67.02 H 11.18

NMR (CCl_4): 0.10 (s, 9H), 1.47 (s-breit, 8H), 1.7-2.3 (m, 4H), 4.62 (t, 1H).

IR (Film): 2935 (ss), 2860 (s), 1665 (s), 1465 (m), 1255 (s), 1235 (s), 1170 (ss), 1090 (s), 965 (s), 880 (s), 850 (ss), 760 (m).

MS (70eV): 198 (M^+, 12%), 183 (M^+-CH_3, 13%), 170 ($M^+-C_2H_4$, 15%), 169 ($M^+-C_2H_5$, 16%), 155 ($M^+-C_3H_7$, 14%), 143 ($M^+-C_4H_7$, 58%), 130 ($M^+-C_5H_8$, 21%), 75 (R_2SiOH^+, 47%), 73 (R_3Si^+, 100%).

1-Trimethylsiloxycyclododecen 75

Methode B;

Ansatz: 0.2 mol; Ausbeute 33 g (65%);

Sdp. 120°C/5 Torr.

$C_{15}H_{30}OSi$ (254.49) Ber. C 70.80 H 11.88

Gef. C 70.84 H 11.97

NMR (CCl_4): 0.10 (s, 9H), 1.3 (s-breit, 16H), 1.7-2.2 (m, 4H), 4.43 (t, 1H).

IR (Film): 2930 (s), 2860 (m), 1660 (m), 1470 (m), 1445 (m), 1255 (s), 1235 (m), 1135 (m), 945 (m), 880 (m), 845 (s).

MS (70eV): 254 (M^+, 17%), 239 (M^+-CH_3, 7%), 183 ($M^+-C_5H_{11}$, 15%), 75 (R_2SiOH^+, 49%), 73 (R_3Si^+, 100%).

9.3 DARSTELLUNG VON α-t-ALKYLIERTEN KETONEN NACH DEM STANDARDVERFAHREN

Allgemeine Arbeitsvorschrift

Alle in diesem Kapitel beschriebenen Ketone wurden nach der folgenden Vorschrift hergestellt.

Vorbereitungen:

Methylenchlorid wurde über eine 40cm-Aluminiumoxid-Säule (neutral, Akt. I) vorgetrocknet und zur Entnahme über einer 80cm-Molekularsiebsäule (3Å) aufbewahrt.

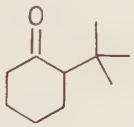
Titantetrachlorid wurde durch Destillation unter trockenem Stickstoff gereinigt.
t-Butylchlorid wurde über Magnesiumsulfat vorgetrocknet, destilliert und über 5Å-Molekularsieb aufbewahrt.

Arbeitsvorschrift:

30 mmol Silylenolether werden mit 33 mmol t-Alkylhalogenid und 60 ml Methylenchlorid in einem trockenen Stickstoffkolben unter inerter Atmosphäre auf mindestens -40°C abgekühlt. Zu dieser Lösung gibt man die ebenfalls -40°C kalte Lösung von 5.7 g (30 mmol) Titantetrachlorid in 10 ml Methylenchlorid innerhalb von 2 Minuten unter starkem Rühren gleichmäßig zu. Die Badtemperatur soll dabei etwa -50°C betragen. Der Reaktionsablauf kann sofort verfolgt werden, indem jeweils etwa 1 ml der Reaktionslösung entnommen, mit Eiswasser hydrolisiert, abgetrennt und davon das ^{1}H-NMR-Spektrum aufgenommen wird. Die Reaktion ist meist schon nach wenigen Minuten beendet, zur Sicherheit läßt man jedoch noch 30-60 Minuten bei -50°C weiterrühren. Danach gießt man die Reaktionslösung schnell auf etwa 500 ml Eiswasser und schüttelt kräftig aus. Die organische Phase wird abgetrennt und nacheinander mit jeweils 300 ml 10%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und destilliertem Wasser ausgeschüttelt. Zur vollständigen Isolierung des Produkts extrahiert man die wässrigen Phasen mit 100 ml Methylenchlorid. Die organischen Phasen werden vereint, mit Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wird durch Vakuumdestillation fraktioniert oder kristallisiert.

Diese Vorschrift ist für Ansätze von 10-100 mmol geeignet. Zur t-Butylierung wurde ausschließlich t-Butylchlorid und zur Adamantylierung ausschließlich 1-Bromadamantan als Alkylierungsmittel eingesetzt. In allen anderen Fällen wird das Alkylierungsmittel angegeben.

2-t-Butylcyclohexanon 87



Ansatz: 50 mmol; Umsatz 86%;

Ausbeute 5.5 g (72%);

Sdp. 76°C/12 Torr.

$C_{10}H_{18}O$ (154.2) Ber. C 77.92 H 11.69

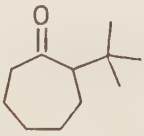
Gef. C 78.05 H 11.69

NMR (CCl_4): 0.98 (s, 9H), 1.0-2.3 (m, 9H).

IR (Film): 2950 (ss), 2870 (s), 1714 (ss), 1485 (m), 1467 (m), 1452 (m), 1436 (m), 1368 (s), 1315 (m), 1130 (s), 1070 (m), 1033 (m).

MS (70eV): 154 (M^+, 2,5%), 139 (M^+-CH_3, 7%), 98 ($M^+-C_4H_8$, 100%), 57 ($C_4H_9^+$, 35%).

2-t-Butylcycloheptanon 91



Ansatz: 40 mmol; Umsatz 83%;

Ausbeute 4.5 g (66%);

Sdp. 73°C/6 Torr.

$C_{11}H_{20}O$ (168.28) Ber. C 78.51 H 11.98

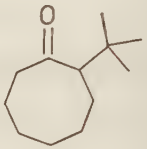
Gef. C 78.78 H 12.05

NMR (CCl_4): 1.0 (s, 9H), 1.2-2.6 (m, 11H).

IR (Film): 2939 (ss), 2863 (s), 1703 (ss), 1459 (m), 1373 (m), 1169 (m), 945 (m).

MS (70eV): 153 (M^+-CH_3, 11%), 112 ($M^+-C_4H_8$, 100%), 57 ($C_4H_9^+$, 58%).

2-t-Butylcyclooctanon 92



Ansatz: 40 mmol; Umsatz 89%;

Ausbeute 5.5 g (76%);

Sdp. 78°C/8 Torr.

$C_{11}H_{22}O$ (182.30) Ber. C 79.12 H 12.09

Gef. C 79.48 H 12.12

NMR (CCl_4): 0.96 (s, 9H), 1.3-2.6 (m, 13H).

IR (Film): 2940 (ss), 2875 (s), 1702 (ss), 1469 (s), 1448 (m), 1373 (s), 1249 (m), 1230 (m), 1212 (m), 1078 (m).

MS (70eV): 182 (M^+, 3%), 167 (M^+-CH_3, 13%), 126 ($M^+-C_4H_8$, 68%), 98 (126-CO, 100%), 57 ($C_4H_9^+$, 75%).

2-t-Butylcyclododecanon 93

Ansatz: 40 mmol; Umsatz 72%;

Ausbeute 5.7 g (66%);

Sdp. 134°C/4 Torr.

$C_{16}H_{30}O$ (238.4) Ber. C 80.61 H 12.68

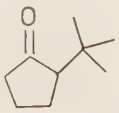
Gef. C 79.99 H 12.37

NMR (CCl_4): 0.92 (s, 9H), 1.1-2.0 (m, 18H), 2.2-2.6 (m, 3H).

IR (Film): 2937 (ss), 2866 (ss), 1700 (ss), 1661 (m), 1472 (s), 1447 (m), 1371 (s), 1254 (s), 1238 (m), 883 (m), 849 (ss).

MS (70eV): 238 (M^+, 8%), 223 (M^+-CH_3, 8%), 182 ($M^+-C_4H_8$, 16%), 57 ($C_4H_9^+$, 100%).

2-t-Butylcyclopentanon 95



Ansatz: 70 mmol; Umsatz 76%;

Ausbeute 6.6 g (67%);

Sdp. 95°C/45 Torr.

$C_9H_{16}O$ (140.23) Ber. C 77.09 H 11.50

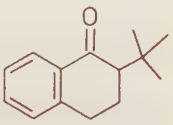
Gef. C 77.05 H 11.39

NMR (CCl_4): 0.98 (s, 9H), 1.50-2.19 (m, 7H).

IR (Film): 2961 (ss), 2875 (s), 1738 (ss), 1470 (m), 1368 (s), 1277 (m), 1153 (s).

MS (70eV): 140 (M^+, 6%), 125 (M^+-CH_3, 5%), 84 ($M^+-C_4H_8$, 100%), 57 ($C_4H_9^+$, 42%).

2-t-Butyl-2,3,4-trihydronaphthalin-1-on 97



Ansatz: 20 mmol; Umsatz 91%;

Ansatz: 40 mmol; Umsatz 75%;

Ausbeute gesamt: 10.2 g (77%);

Sdp. 120°C/4 Torr.

$C_{14}H_{18}O$ (202.3) Ber. C 83.12 H 8.97

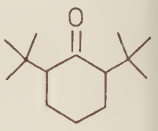
Gef. C 83.08 H 9.05

NMR (CCl_4): 1.09 (s, 9H), 1.60-2.43 (m, 3H), 2.88-3.06 (m, 2H), 7.06-7.45 (m, 3H), 7.83-7.98 (d, 1H).

IR (Film): 2961 (ss), 2878 (m), 1604 (s), 1487 (m), 1459 (m), 1372 (s), 1318 (m), 1234 (s), 1210 (s), 913 (s), 754 (s), 1689 (ss).

MS (70eV): 202 (M^+, 1%), 187 (M^+-CH_3, 4%), 146 ($M^+-C_4H_8$, 100%), 118 (146-CO, 20%), 57 ($C_4H_9^+$, 20%).

2,6-Di-t-butylcyclohexanon 100



Ansatz: 50 mmol; Umsatz 90%;

Ausbeute 7.4 g (70%);

Sdp. 116°C/12 Torr (GC: e,e/e,a = 9/11).

$C_{14}H_{26}O$ (210.36) Ber. C 79.94 H 12.45

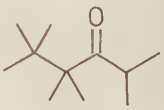
Gef. C 79.98 H 12.26

NMR (CCl_4): 0.98 (s, 9H), 1.3-2.3 (m, 4H).

IR (Film): 2977 (s), 2872 (m), 1713 (s), 1368 (m), 872 (m).

MS (70eV): 210 (M^+, 12%), 195 (M^+-CH_3, 33%), 154 ($M^+-C_4H_8$, 22%), 98 ($M^+-2C_4H_8$, 90%), 70 (98-CO, 13%), 57 ($C_4H_9^+$, 100%)

2,4,4,5,5-Pentamethylhexanon-(3) 103



Ansatz: 100 mmol; Umsatz 64%;

Ausbeute 8.5 g (50%);

Sdp. 89°C/20 Torr.

$C_{11}H_{22}O$ (170.3) Ber. C 77.58 H 13.02

Gef. C 77.36 H 12.83

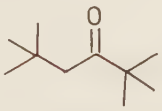
NMR (CCl_4): 0.92 (s, 9H), 0.98 (d, 6H), 1.14 (s, 6H), 3.08 (m, 2H).

IR: Das IR-Spektrum mußte in einer Flüssigkeitszelle mit einer Schichtdicke von 0.1 mm aufgenommen werden, da die Absorption von 103 für ein normales 'Film-Spektrum' zu schwach war.

2970 (s), 2880 (m), 1697 (s), 1471 (m), 1386 (m), 1377 (m), 1042 (m), 1018 (m), 996 (m).

MS (70eV): 170 (M^+, 0.5%), 127 ($M^+-C_3H_7$, 6%), 114 ($M^+-C_4H_8$, 13%), 99 (127-CO, 30%), 71 (114-C_3H_7, 19%), 57 ($C_4H_9^+$, 100%).

2,2,5,5-Tetramethylhexanon-(3) 105



Ansatz: 40 mmol; Umsatz 78%;

Ausbeute 4.3 g (69%);

Sdp. 165°C/740 Torr.

$C_{10}H_{20}O$ (156.27) Ber. C 76.86 H 12.90

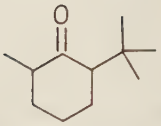
Gef. C 76.67 H 12.95

NMR (CCl_4): 0.99 (s, 9H), 1.07 (s, 9H), 2.30 (s, 2H).

IR (Film): 2960 (ss), 2918 (s), 2875 (s), 1711 (ss), 1483 (s), 1470 (s), 1399 (m), 1371 (s), 1353 (m), 1257 (m), 1077 (s), 1016 (m), 922 (m), 851 (m).

MS (70eV): 156 (M^+, 2%), 99 ($M^+-C_4H_9$, 20%), 57 ($C_4H_9^+$, 100%).

2-t-Butyl-6-methylcyclohexanon 112



1. Ansatz: 50 mmol, Temp. -40°C,
   Zusammensetzung der Ausgangsverbindung:
   90% 65 und 10% 60; Umsatz 93%;
   Ausbeute 7.0 g (83%), gaschromatographische Zusammensetzung
   des Produktes: 63% 112 und 37% 113;
   Sdp. 88-92°C/15 Torr.
2. Ansatz: wie zuvor, jedoch Temp. -80°C; Umsatz 90%;
   Ausbeute 6.5 g (77%); gaschromatographische Zusammensetzung
   des Produktes: 80% 112 und 20% 113;
   Sdp. 88-93°C/15 Torr.

Reines 112 wurde durch präparative Gaschromatographie isoliert.

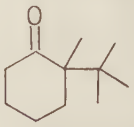
$C_{11}H_{20}O$ (168.28) Ber. C 78.51 H 11.97
Gef. C 78.72 H 12.11

NMR (CCl_4): 0.93 (s, 9H), 0.90 (d, 3H), 1.2-2.4 (m, 8H).

IR (Film): 2940 (ss), 2956 (ss), 2873 (s), 1716 (ss), 1460 (m), 1367 (m).

MS (70eV): 168 (M^+, 2%), 153 (M^+-CH_3, 2%), 112 ($M^+-C_4H_8$, 100%), 97 ($112-CH_3$, 31%), 57 ($C_4H_9^+$, 89%).

2-t-Butyl-2-methylcyclohexanon 113



Ansatz: 30 mmol (Zusammensetzung der
Ausgangsverbindung: 91% 60 und 9% 65);
Umsatz 88%; Ausbeute 4.0 g (79%);
gaschromatographische Zusammensetzung des Produktes:
92% 113 und 8% 112;
Sdp. 90-95°C/20 Torr.

Reines 113 wurde durch präparative Gaschromatographie isoliert.

$C_{11}H_{20}O$ (168.28) Ber. C 78.51 H 11.97

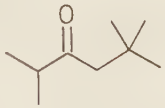
Gef. C 78.97 H 12.02

NMR (CCl_4): 0.95 (s, 9H), 1.07 (s, 3H), 1.2-2.6 (m, 8H).

IR (Film): 2960 (ss), 2875 (s), 1707 (s), 1471 (m), 1397 (m), 1378 (m), 1366 (m), 1119 (m), 1070 (m).

MS (70eV): 168 (M^+, 3%), 153 (M^+-CH_3, 2%), 112 ($M^+-C_4H_8$, 95%), 97 (112-CH_3, 30%), 57 (C_4H_9, 100%).

2,5,5-Trimethylhexanon-(3) 115



Ansatz: 20 mmol (Zusammensetzung der Ausgangsverbindung: 77% 61 und 23% 52);

Umsatz 90%; Ausbeute 2.0 g (71%);

gaschromatographische Zusammensetzung des Produktes:

60% 115 und 40% 116;

Sdp. 75-80°C/30 Torr.

Reines 115 wurde durch präparative Gaschromatographie isoliert.

$C_9H_{18}O$ (142.2) Ber. C 76.00 H 12.75

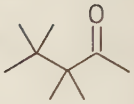
Gef. C 76.10 H 12.59

NMR (CCl_4): 0.97 (s, 9H), 1.0 (d, 6H), 2.27 (s, 2H), 2.40 (septett, 1H).

IR (Film): 2955 (ss), 2870 (m), 1713 (ss), 1468 (m), 1384 (m), 1367 (m).

MS (70eV): 142 (M^+, 6%), 99 (M^+-iPr, 22%), 86 ($M^+-C_4H_8$, 4%), 71 ($M^+-C_5H_{11}$, 28%), 57 ($C_4H_9^+$, 100%).

3,3,4,4-Tetramethylpentanon-(2) 116



Ansatz 90 mmol (Zusammensetzung der Ausgangsverbindung: 73% 52 und 27% 61); Umsatz 95%; Ausbeute 10.6 g (90%); gaschromatographische Zusammensetzung des Produktes: 86% 116 und 14% 115; Sdp. 78°C/40 Torr.

Reines 116 wurde durch präparative Gaschromatographie als farbloser Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 60-61°C erhalten.

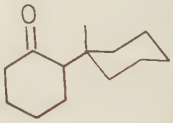
$C_9H_{18}O$ (142.24) Ber. C 76.00 H 12.75
Gef. C 75.90 H 12.52

NMR (CCl_4): 0.93 (s, 9H), 1.12 (s, 6H), 2.14 (s, 3H).

IR (Film): 2985 (ss), 2880 (m), 1704 (ss), 1472 (s), 1388 (m), 1377 (s), 1357 (m), 1260 (m), 1120 (s), 965 (m).

MS (70eV): 142 (M^+, 0.01%), 127 (M^+-CH_3, 1%), 86 ($M^+-C_4H_8$, 40%) 57 ($C_4H_9^+$, 100%).

2-(1-Methylcyclohexyl)-cyclohexanon 121



Ansatz: 30 mmol; Alkylierungsmittel: 1-Methylcyclohexylchlorid; Umsatz 60%; Ausbeute 2.6 g (45%); Sdp. 110°C/2 Torr.

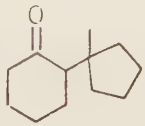
$C_{13}H_{22}O$ (194.32) Ber. C 80.36 H 11.41
Gef. C 80.73 H 11.08

NMR (CCl_4): 0.98 (s, 3H), 1.0-2.5 (m, 19H).

IR (Film): 2930 (ss), 2882 (s), 1714 (ss), 1452 (s), 1377 (m), 1350 (m), 1314 (m), 1210 (m), 1127 (m), 1062 (m), 1020 (m), 873 (m), 837 (m).

MS (70eV): 194 (M^+, 1%), 98 ($M^+-C_7H_{12}$, 100%), 97 ($C_7H_{13}^+$, 10%).

2-(1-Methyl-cyclopentyl)-cyclohexanon 123



Ansatz: 40 mmol; Alkylierungsmittel: 1-Methylcyclopentylchlorid; Umsatz 80%; Ausbeute 4.7 g (65%); Sdp. 98°C/3 Torr.

$C_{12}H_{20}O$ (180.29) Ber. C 79.94 H 11.18

Gef. C 80.19 H 11.20

NMR (CCl_4): 0.97 (s, 3H), 1.1-2.5 (m, 17H).

IR (Film): 2948 (ss), 2870 (s), 1713 (ss), 1454 (m), 1129 (m).

MS (70eV): 98 ($M^+-C_6H_{10}$, 100%), 83 ($C_6H_{11}^+$, 10%).

2-(1-Adamantyl)-cyclopentanon 124

Ansatz: 20 mmol; Umsatz 78%; durch Kristallisation aus 15 ml Methanol wurde 124 als ockergelber Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 49-50°C erhalten. Ausbeute 3.0 g (66%).

$C_{15}H_{22}O$ (218.34) Ber. C 82.51 H 10.16

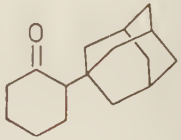
Gef. C 82.71 H 10.04

NMR (CCl_4): 1.1-2.4 (m).

IR (KBr): 2900 (ss), 1730 (ss), 1500 (s), 1410 (s), 1370 (m), 1350 (s), 1320 (m), 1275 (m), 1240 (m), 1150 (s), 1130 (m), 1000 (m), 925 (m), 830 (m), 525 (m).

MS (70eV): 218 (M^+, 1%), 135 (Ad^+, 100%), 93 ($Ad^+-C_3H_6$, 14%), 79 (93-CH_2, 18%), 55 ($C_4H_7^+$, 5%).

2-(1-Adamantyl)-cyclohexanon 125



Ansatz: 20 mmol; Umsatz 95%;

125 wurde durch Kristallisation aus 15 ml Methanol als weißkristalliner Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 84°C erhalten;

Ausbeute 4.3 g (89%).

$C_{16}H_{24}O$ (232.36) Ber. C 82.70 H 10.41

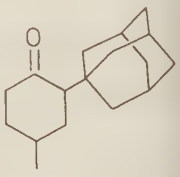
Gef. C 82.50 H 10.22

NMR (CCl_4): 1.72 (s, Adam.), 1.4-2.4 (m).

IR (KBr): 2960 (m), 2928 (s), 2895 (ss), 2840 (s), 1697 (ss), 1445 (s), 1343 (m), 1320 (m), 1308 (m), 1207 (m), 1129 (m), 1121 (m), 1108 (m), 1063 (m), 978 (m), 543 (m).

MS (70eV): 232 (M^+, 6.7%), 136 ($Ad-H^+$, 8.8%), 135 (Ad^+, 100%).

2-(1-Adamantyl)-4-methylcyclohexanon 128



Ansatz: 30 mmol; Umsatz 80%;

128 wurde durch Kristallisation aus 40 ml Methanol als farbloser Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 52-53°C isoliert (GC: Isomerenverhältnis 4:1);

Ausbeute 5.3 g (72%).

$C_{17}H_{26}O$ (246.395) Ber. C 82.87 H 10.63

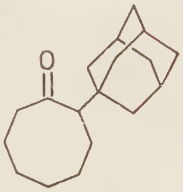
Gef. C 82.69 H 10.51

NMR (CCl_4): 1.0 (d, 3H), 1.6-2.5 (m, 23H).

IR (KBr): 2900 (ss), 1710 (ss), 1505 (s), 1350 (s), 1225 (m), 1170 (m), 1190 (s), 1010 (m), 860 (m), 555 (s).

MS (70eV): 246 (M^+, 5%), 135 (Ad^+, 100%), 93 ($Ad^+-C_3H_6$, 8%), 79 ($Ad^+-C_4H_8$, 10%).

2-(1-Adamantyl)-cyclooctanon 129



Ansatz: 20 mmol; Umsatz 90%;

129 wurde durch Kristallisation aus 15 ml Methanol als farbloser Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 76-77°C erhalten;

Ausbeute 3.8 g (73%).

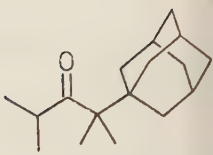
$C_{18}H_{28}O$ (260.4) Ber. C 83.02 H 10.83

Gef. C 83.20 H 10.79

NMR (CCl_4): 1.0-2.4 (m).

IR (Film): 2910 (ss), 1685 (ss), 1445 (s), 1340 (s), 1200 (s), 1155 (s), 1100 (s), 1080 (s), 970 (s), 950 (m), 865 (m), 830 (m), 810 (s), 675 (m), 540 (s).

MS (70eV): 260 (M^+, 1%), 177 (M^+-83, 3%), 135 (Ad^+, 100%), 93 ($Ad^+-C_3H_6$, 15%), 79 ($Ad^+-C_4H_8$, 18%), 55 ($C_4H_7^+$, 11.8%).



2-(1-Adamantyl)-2,4-dimethylpentanon-(3) 130

Ansatz: 20 mmol; Umsatz 75%;

130 wurde durch Kristallisation aus 15 ml Methanol als farbloser Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 55-56°C erhalten;

Ausbeute 3 g (62%).

$C_{17}H_{28}O$ (248.41) Ber. C 82.19 H 11.35

Gef. C 82.18 H 11.58

NMR (CCl_4): 1.0 (d, 6H), 1.08 (s, 6H), 1.5-2.2 (m, 15H), 3.0 (m, 1H).

IR (KBr): 2910 (ss), 2855 (s), 1690 (ss), 1475 (s), 1450 (s), 1395 (m), 1365 (m), 1350 (m), 1030 (ss), 1000 (s).

MS (70eV): 248 (M^+, 30%), 135 (Ad^+, 100%), 93 ($Ad^+-C_3H_6$, 18%), 79 ($Ad^+-C_4H_8$, 19%).

9.4 VERSUCHE ZUR ZWEIFACHEN t-BUTYLIERUNG

Sämtliche Versuche zur zweifachen t-Butylierung wurden nach dem Standardverfahren durchgeführt. Die Umsetzungen wurden ^{1}H-NMR-spektroskopisch verfolgt. Die Versuche wurden an den Silylenolethern 63 und 64 durchgeführt und ließen in beiden Fällen keine Spur des gewünschten Produkts erkennen (vgl. Abschnitt 4.4).

9.5 BESCHREIBUNG DER TESTANSÄTZE BZW. OPTIMIERUNGSVERSUCHE

Die jeweiligen Bedingungen der einzelnen Ansätze sind den Tabellen IX, XI, XII und XIII (siehe S. 47, 93, 95 und 104). zu entnehmen.

Die Ansätze wurden in einem 100 ml Stickstoffkolben unter trockenem Stickstoff durchgeführt. Die Ansatzgröße war 10 mmol die Lösungsmittelmenge etwa 50 ml. Sämtliche Komponenten waren wasserfrei. Während der Reaktionsdurchführung wurde immer mit einem Magnetrührer gerührt. In allen Fällen wurden nach unterschiedlicher Reaktionsdauer Proben von etwa 1 ml entnommen und im Reagenzglas mit etwa 5 ml Eiswasser kräftig geschüttelt. Von der sich abscheidenden organischen Phase wurde ein ^{1}H-NMR-Spektrum zur Abschätzung des Reaktionsverlaufes aufgenommen. Der Umsatz wurde am Verhältnis der Intensität des Trimethylsilyl-Peaks zum t-Butyl-Peak abgeschätzt. Der Katalysator wurde als letzte Komponente zum Reaktionsgemisch gegeben, außer wenn in einer Tabelle eine andere Vorgehensweise ausdrücklich angegeben wird.

Vorbereitung der Reaktionskomponenten:

t-Alkylhalogenide wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, destilliert und über 5Å-Molekularsieb unter Stickstoff aufbewahrt. t-Butylfluorid wurde analog der Literatur[199)] hergestellt und über 3Å-Molekularsieb unter Stickstoff in der Tiefkühltruhe aufbewahrt.

Eisen(III)chlorid und Aluminiumchlorid wurden sublimiert. Antimonpentachlorid, Titantetrachlorid, Zinntetrachlorid und Siliciumtetrachlorid wurden destilliert und unter Stickstoff aufbewahrt.

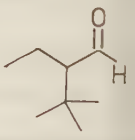
Galliumtrichlorid wurde in Methylenchlorid gelöst und über 3Å-Molekularsieb aufbewahrt.

Wismuttrichlorid, Zinkchlorid, Zirkoniumchlorid wurden im Exikator über Phosphorpentoxid getrocknet und aufbewahrt.

Eisen(III)chlorid-Graphit wurde hergestellt, in dem 5 g Graphit-Puder zusammen mit 15 g sublimiertem Eisen(III)chlorid drei Tage im evakuierten Stickstoffkolben (0.1 Torr) auf 250°C erhitzt wurde. Das erhaltene Produkt wurde zunächst unter Stickstoff mit 100 ml Dichlormethan und dann fünf mal mit jeweils 50 ml absolutem Ether gewaschen.

Antimonpentachlorid-Graphit wurde erhalten, indem 20 g Antimonpentachlorid mit 5 g Graphit-Puder im evakuierten Stickstoffkolben (0.1 Torr) 36 Stunden auf 140°C erhitzt wurde. Das erhaltene Produkt wurde zwei mal mit je 50 ml Dichlormethan gewaschen und im Vakuum getrocknet.

9.6 DARSTELLUNG VON 2-t-BUTYLBUTANAL



2-t-Butylbutanal 137 (2-Ethyl-3,3-dimethylbutanal)

2.1 g (15 mmol) 137 wurden zusammen mit 2 g (21 mmol) t-Butylchlorid in 70 ml Methylenchlorid unter Stickstoff vorgelegt, und bei 0°C eine Spatelspitze (etwa 0.3 g) trockenes Wismuttrichlorid zuge-

geben. Es wurde 15 Stunden bei 0°C gerührt, danach wurde die Eiskühlung entfernt und weitere 20 Stunden bei RT gerührt. Nun wurde eine Probe entnommen, hydrolisiert und anschließend die Umsetzung durch ^{1}H-NMR-Spektroskopie bestimmt.(Umsatz etwa 25-30%). Die Reaktionslösung wurde mit 200 ml Eiswasser, 100 ml Natriumbicarbonat-Lösung und nochmals 100 ml Eiswasser ausgeschüttelt und mit der Reaktionslösung von drei weiteren, parallel durchgeführten Ansätzen vereint. Die Lösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand in einer Mikroapparatur bei 130°C Badtemperatur und Wasserstrahlvakuum schnell umkondensiert. Hierdurch wurden 2.3 g einer Fraktion erhalten, welche etwa 70% 137 enthielt. Die anderen Verunreinigungen waren Methylenchlorid und Hexamethyldisiloxan. Dies entsprach einer isolierten Ausbeute von 1.6 g (20% d. Th.) 137. Versuche, 137 durch präparative Gaschromatographie zu reinigen, schlugen fehl. 137 konnte nicht an der Luft gelagert werden (vermutlich Oxidation bzw. Polymerisation), aber im verschlossenen Kolben unter Stickstoff ließ es sich bei -30°C über Wochen unverändert aufbewahren.

NMR (CCl_4): 0.97 (t, 3H), 1.02 (s, 9H), 1.2-2.7 (m, 3H), 9.59 (d, 1H).

IR (Film): 2960 (s), 1720 (s), 1369 (m), 1204 (s), 1055 (s), 850 (s).

MS (70eV): 128 (M^+, 0.5%), 113 (M^+-CH_3, 1%), 100 ($M^+-C_2H_4$, 0.5%), 72 ($M^+-C_4H_8$, 34%), 57 ($C_4H_9^+$, 100%).

2 g des erhaltenen 137 wurden nach Organikum in das 2.4-Dinitrophenylhydrazon umgewandelt. Es konnten 3.0 g isoliert werden, was einer 89%igen Ausbeute entsprach.

2,4-Dinitrophenylhydrazon von 137:

Fp.: 154°C

$C_{14}H_{20}N_4O_4$ (308)	Ber.	C 54.53	H 6.54	N 18.18
	Gef.	C 54.65	H 6.35	N 18.04

1-Chlorbuten-(1) 138

43 g (0.5 mol) frisch destillierter Butyraldehyd wurden innerhalb von 2 Stunden unter Stickstoff zu einer Suspension von 104 g (0.5 mol) Phosphorpentachlorid in 100 ml Methylenchlorid unter Rühren bei -20°C zugetropft. Die Lösung wurde weitere 2 Stunden bei 0°C und noch eine Stunde bei RT gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung hydrolysiert, indem zuerst mit 300 ml Eiswasser ausgeschüttelt wurde und dann mit warmem Wasser (etwa 35°C) eine Stunde gerührt wurde. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit kaltem Wasser extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Hierauf wurde das Methylenchlorid am Rotationsverdampfer vollständig abgezogen und der Rückstand langsam zu einer konzentrierten, heißen Kaliumhydroxid-n-butanol-Lösung unter Rühren zugetropft (Badtemperatur 130-140°C). Hierbei destillierte das entstehende 138 kontinuierlich ab und wurde durch erneute Destillation gereinigt (Kp_{740} = 62-69°C). So waren 37 g (84% d. Th.) 138 als cis/-trans-Gemisch erhalten worden. Dieses einfache Verfahren zur Dar-

stellung des längst bekannten 138 wurde beschrieben, da in der Literatur bisher kein vergleichbares Verfahren zu finden war.

Weitere Versuche zur Darstellung von 2-Ethyl-3,3-dimethyl-butanal 137:

1. 5 g (68 mmol) t-Butanol wurden zusammen mit 3 g (33 mmol) 1-Chlorbuten-(1) 138 bei 0°C unter starkem Rühren zu 90%iger Schwefelsäure getropft. Es wurde 30 Minuten bei 0°C und 5 Minuten bei 10°C nachgerührt. Danach wurde mit Eiswasser hydrolysiert und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wurde mit Natriumbicarbonat-Lösung ausgeschüttelt, abgetrennt und das Lösungsmittel abgezogen. Die erhaltene Substanz zeigte den gewünschten t-Butyl-Peak im ^{1}H-NMR-Spektrum, aber keine Signale von Aldehydprotonen. Da vermutet wurde, daß möglicherweise der Paraldehyd von 137 entstanden war, wurde versucht, 137 destillativ abzuspalten. Sowohl normale Destillation (Kp_{100} = 100-130°C) als auch Destillation über Zinkchlorid ergaben kein 137. Ein analytisches Gaschromatogramm zeigte mindestens 5 verschiedene, nahe beieinander liegende Peaks vergleichbarer Intensität, so daß eine Identifizierung der entstandenen Produkte nicht mehr sinnvoll erschien.

2. 9 g (0.1 mol) 138 wurden mit 15 g (0.16 mol) t-Butylchlorid und 1.6 g (10 mmol) Eisen(III)chlorid bei -20°C vermischt (unter Stickstoff) und 24 h bei RT gerührt. Ein Spektrum des Rohproduktes zeigte keine Spuren des erwünschten 2-Ethyl-3,3-dimethyl-

1,1-dichlorbutans. Hydrolyse und Destillation des Produkts bestätigen diesen Befund.

9.7 BESCHREIBUNG DER CIDNP-UNTERSUCHUNGEN

Als Spektrometer diente das ^{1}H-NMR-Gerät A 60 von VARIAN.

Lösung I: 0.93 g (5 mmol) 2,4-Dimethyl-3-trimethylsiloxy-penten-(2) 83 wurden zusammen mit 0.5 g (5.5 mmol) t-Butylchlorid und 10 ml Methylenchlorid im verschlossenen Kolben unter Stickstoff vorgelegt.

Lösung II: 0.96 g (5 mmol) 1-Phenyl-1-trimethylsiloxyethen 131 wurden zusammen mit 0.5 g (5.5 mmol) t-Butylchlorid in 10 ml Methylenchlorid im verschlossenen Kolben unter Stickstoff vorgelegt.

Lösung III: 0.95 g (5 mmol) Titantetrachlorid wurden zusammen mit 11 ml Methylenchlorid im verschlossenen Kolben unter Stickstoff vorgelegt.

Etwa 0.5 ml von Lösung I wurden im NMR-Rohr vorgelegt, und das Spektrum bei RT aufgezeichnet. Der Schreiber wurde danach auf 2.0 ppm gesetzt,und mit Hilfe einer dünn ausgezogenen Pipette wurden nun etwa 0.5 ml von Lösung III im rotierenden NMR-Rohr zugegeben (hierbei wurde zugleich die Pipette auf und ab bewegt, um eine gut Durchmischung zu erzielen). Während der Zugabe wurde der Bereich δ = 2.0-0.5 ppm mit Geschwindigkeit 100 mm/min etwa 20 mal aufgezeichnet. Der Versuch wurde bei -60^{o}C wieder-

holt, wobei Lösung III vorher auf -80°C abgekühlt wurde. Beide Versuche wurden mit den Lösungen II und III wiederholt. In keinem der erhaltenen Spektren war ein CIDNP-Effekt feststellbar.

9.8 BESCHREIBUNG DER VERSUCHE ZUR SEKUNDÄREN ALKYLIERUNG

Die Versuchsdurchführung war analog den Katalysatoruntersuchungen. Die Reaktionsbedingungen können der Tab. XV (S. 115) entnommen werden.

2-Isopropylcyclohexanon 150 wurde durch katalytische Hydrierung (Paladiumoxid, Ethanol, 200 at, 200°C, 12 Stunden), Destillation und nachfolgende Oxidation mit Natriumbichromat aus käuflichem o-Isopropylphenol dargestellt (Kp_{15} = 84°C).

Silberperchlorat wurde durch azeotrope Destillation mit Benzol getrocknet und unter Stickstoff aufbewahrt.

9.9 BESCHREIBUNG DER VERSUCHE ZUR PRIMÄREN ALKYLIERUNG

Versuch zur Darstellung von 2-Ethyl-6-methylcyclohexanon 152

5 g (27 mmol) 6-Methyl-1-trimethylsiloxycyclohexen 65 (enthielt 10% isomeres 60) wurde mit 5 g (28 mmol) Trifluormethylsulfonsäureethylester in 60 ml Methylenchlorid 36 Stunden bei RT gerührt. Nach dem im ^{1}H-NMR-Spektrum der Reaktionslösung keinerlei Umsetzung zu erkennen war, wurden etwa 0.3 g Zinkchlorid der Reaktions-

lösung zugegeben. Nachdem nach weiteren 20 Stunden immer noch keine Umsetzung zu erkennen war, wurde die Lösung auf Rückflußtemperatur erwärmt und 24 Stunden unter Rückfluß gerührt. Im ^{1}H-NMR-Spektrum war nun eine etwa 40%ige Umsetzung zu erkennen. Die Reaktionslösung wurde daraufhin mit Wasser ausgeschüttelt, abgetrennt und getrocknet. Beim Destillationsversuch wurde Zersetzung beobachtet (vermutlich durch noch vorhandene Trifluorsulfonsäure ausgelöst) und daher wurde die Destillation sofort abgebrochen. Die Reaktionsprodukte wurden nochmals in Methylenchlorid aufgenommen und sukzessive mit 10%iger Natriumbicarbonat-Lösung, 2n-Salzsäure, Natriumbicarbonat-Lösung und Wasser ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand über eine 10cm-Kieselgel-Säule mit Methylenchlorid filtriert. Auf diese Weise wurden 1.2 g eines Produktes erhalten, welches sich auf Grund der ^{1}H-NMR-Spektren[57] und analytischer Gaschromatographie wie folgt zusammensetzte: 51% 121, 12% 120, 11% 61, Rest nicht zugeordnet.

MS (70eV): 140 (M^+, 17%), 125 (M^+-CH_3, 8%), 112 ($M^+-C_2H_4$, 67%), 97 ($M^+-C_2H_4-CH_3$, 10%), 96 (Cyclohexanon$^+$, 54%), 55 ($C_4H_7^+$, 100%).

Weitere Umsetzungen sind in der folgenden Tabelle XXI aufgelistet. Die Umsetzungen wurden wie unter Abschnitt 9.5 beschrieben durchgeführt.

TABELLE XXI: Versuche zur primären Alkylierung des Silylenolethers 69

Alkylierungs-mittel	Katalysator	Mol Katalysator	Lösungsmittel	Reaktionszeit	Reaktionstemp. (°C)	Ausbeute (%)
2-Chlorpropen	$ZnCl_2$	0.1	CH_2Cl_2	1 d	RT	10
"	$TiCl_4$	1.0	"	2 h	-40°C	10
Benzylbromid	$ZnCl_2$	0.1	"	2 d	RT	10
"	$TiCl_4$	1.0	"	2 h	-40°C	10

10. LITERATURVERZEICHNIS

1) H.O.House, Modern Synthetic Reactions, S. 492f, W.A.Benjamin Inc., 2nd. Ed., Philippines 1972.

2) H.Stetter in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), Bd. VII/2b, S. 1385f, Thieme, Stuttgart 1976.

3) J.F.Bunnett, J.E.Sundberg, J.Org.Chem. 41, 1702 (1976).

4) Allgemeine Definition des Begriffs: D.Seebach, D.Enders, Angew.Chem. 87, 1 (1975).

5) C.E.Sacks, P.L.Fuchs, J.Amer.Chem.Soc. 97, 7372 (1975).

6) C.Lion, J.E.Dubois, Tetrahedron 31, 1227 (1975).

7) J.E.Dubois, C.Lion, C.Moulineau, Tetrahedron Lett. 1971, 177.

8) H.C.Brown, M.M.Ragić, H.Nambu, M.W.Rathke, J.Amer.Chem.Soc. 91, 2147 (1969).

9) R.H.Prager, P.A.Reece, Austr.J.Chem. 28, 1775 (1975).

10) G.H.Posner, J.J.Sterling, J.Amer.Chem.Soc. 95, 3076 (1973).

11) C.Lion, J.E.Dubois, Tetrahedron 31, 1223 (1975).

12) K.Tamao, M.Zembayashi, M.Kumada, Chem.Lett. 1976, 1239.

13) R.A.Amos, J.A.Katzenellenbogen, J.Org.Chem. 42, 2537 (1977).

14) J.Hooz, S.Linke, J.Amer.Chem.Soc. 90, 5936 (1968).

15) J.Hooz, D.M.Gunn, Chem.Commun. 1969, 139.

16) J.Hooz, D.M.Gunn, J.Amer.Chem.Soc. 91, 6195 (1969).

17) D.J.Pasto, P.W.Wojtkowski, J.Org.Chem. 36, 1790 (1971).

18) J.Hooz, G.F.Morrison, Can.J.Chem. 48, 868 (1970).

19) J.Hooz, D.M.Gunn, H.Kono, Can.J.Chem. 49, 2371 (1971).

20) Wie 1), S. 548.

21) pK_a-Tabellen siehe 1), S. 494-495 und 547, ebenso Jerry March, Advanced Organic Chemistry, S. 227-229, McGraw-Hill Kogakusha LTD., 2nd. Ed., Tokyo 1977.

22) W.Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, S. 18, Cambridge University Press, Cambridge 1971.

23) H.O.House, V.Kramar, J.Org.Chem. 28, 3362 (1963).

24) J.S.McConaghy Jr., J.J.Bloomfield, J.Org.Chem. 33, 3425 (1968).

25) H.O.House, M.Gall, H.D.Olmstead, J.Org.Chem. 36, 2361 (1971).

26) J.d'Angelo, Tetrahedron 1976, 2979.

27) G.Stork, Pure Appl.Chem. 43, 553 (1975).

28) H.O.House, L.J.Czuba, M.Gall, H.D.Olmstead, J.Org.Chem. 34, 2324 (1969).

29) W.F.Maier, unveröffentlichte Ergebnisse 1978.

30) wie 1), S. 174-181.

31) H.A.Smith, B.J.L.Huft, W.J.Powers III, D.Caine, J.Org.Chem. 32, 2851 (1967).

32) siehe 1), S. 461-464.

33) U.G.Granik, B.M.Pyatin, R.G.Glushkov, Russ.Chem.Rev. 40, 747 (1971).

34) A.L.Kurz, I.P.Beletskaya, A.Macias, O.A.Reutov, Tetrahedron Lett. 1968, 3679.

35) T.J.Curphey, J.C.Hung, C.ChungChianChu, J.Org.Chem. 40, 607, (1975).

36) A.Cook, Enamines, S. 25-92, 115-168, 313-468, Marcel Dekker Inc., New York 1969.

37) O.Cervinka, K.Bláha, Adv.Heterocycl.Chem. 6, 147 (1966).

38) J.Szmuszkovicz, Adv.Org.Chem. 4, 1 (1963);
M.E.Kuehne, Synthesis 1970, 510.

39) Wie 1), S. 571-573.

40) G.Stork, S.R.Dowd, J.Amer.Chem.Soc. 85, 2178 (1963).

41) I.Kuwajima, E.Nakamura, J.Amer.Chem.Soc. 97, 3257 (1975).

42) T.Cuvigny, M.Larchevêque, H.Normant, Liebigs Ann.Chem. 1975, 719.

43) R.M.Coates, Angew.Chem. 85, 630 (1973).

44) P.A.Wender, M.A.Eissenstat, J.Amer.Chem.Soc. 100, 292 (1978).

45) E.J.Corey, D.Enders, Tetrahedron Lett. 1976, 3.

46) W.G.Kofron, M.-K.Yeh, J.Org.Chem. 41, 439 (1976).

47) M.E.Kuehne, J.C.King, J.Org.Chem. 38, 304 (1973).

48) J.M.Conia, C.Girard, Tetrahedron Lett. 1973, 2767.

49) J.M.Conia, C.Girard, Tetrahedron Lett. 1974, 3327.

50) G.B.Trimitsis, J.M.Hinkley, R.Tenbrink, J.Poli, G.Gustafson, J.Erdman, D.Kop, J.Amer.Chem.Soc. 99, 4838 (1977).

51) A.I.Meyers, D.R.Williams, M.Druelinger, J.Amer.Chem.Soc. 98, 3032 (1976).

52) D.Enders, H.Eichenauer, Angew.Chem. 88, 579 (1976).

53) J.K.Whitesell, M.A.Whitesell, J.Org.Chem. 42, 377 (1977).

54) J.K.Whitesell, S.W.Feiman, J.Org.Chem. 42, 1663 (1977).

55) M.G.Vavon, J.Conia, M.P.Pascal, C.R.Acad.Sci. 223, 245 (1946).

56) J.M.Conia, Ann.Chim.38, 709 (1953).

57) J.Crouzet, L.Giral, G.Cauquil, J.Rouzaud, Bull.Soc.Chim.Fr. 1967, 3722.

58) R.M.Coates, L.O.Sandefur, R.D.Smillie, J.Amer.Chem.Soc. 97, 1619 (1975).

59) H.D.Zook, W.L.Kelly, I.Y.Posey, J.Org.Chem. 33, 3477 (1968).

60) P.S.Landis, Mech.Mol.Migr. 2, 43 (1969).

61) P.Boldt, H.Militzer, Tetrahedron Lett. 1966, 3599.

62) P.Boldt, H.Militzer, W.Thielecke, L.Schulz, Liebigs Ann. Chem. 718, 101 (1968).

63) P.Boldt, W.Thielecke, Angew.Chem. 78, 1058 (1966).

64) P.Boldt, A.Ludwieg, H.Militzer, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 103, 1312 (1970).

65) G.A.Olah, Friedel-Crafts Chemistry and Related Reactions, Bd. I-IV, Interscience Publishers, New York 1964.

66) L.Schmerling in 65), Bd. II/2, S. 1133-1173.

67) L.Schmerling, J.Amer.Chem.Soc. 68, 1650 (1946).

68) L.Schmerling, J.Amer.Chem.Soc. 71, 698 (1949).

69) L.Schmerling, J.Amer.Chem.Soc. 68, 1653 (1946).

70) Privatmitteilung von P.Boldt an M.T.Reetz.

71) E.J.Corey, R.H.K.Chen, Tetrahedron Lett. 1973, 3817.

72) G.F.Hennion, F.X.Quinn, J.Org.Chem. 35, 3054 (1970).

73) M.S.Newman. G.Fraenkel, W.N.Kirn, J.Org.Chem. 28, 1851 (1963).

74) J.K.Rasmussen, Synthesis 1977, 91.

75) S.Danishefsky, T.Kitahara, R.McKee, P.F.Schuda, J.Amer. Chem.Soc. 98, 6715 (1976).

76) N.L.Holy, Y.F.Wang, J.Amer.Chem.Soc. 99, 944 (1977).

77) M.Miyashita, T.Yanami, A.Yoshikoshi, J.Amer.Chem.Soc. 98, 4679 (1976).

78) G.M.Rubottom, J.M.Gruber, G.M.Mong, J.Org.Chem. 41, 1673 (1976).

79) K.Narasaka, K.Soai, T.Mukaiyama, Chem.Lett. 1974, 1223; K.Narasaka, K.Soai, Y.Aikawa, T.Mukaiyama, Bull.Chem.Soc.Jpn. 49, 779 (1976).

80) T.Mukaiyama, Angew.Chem. 89, 858 (1977).

81) T.Mukaiyama, K.Banno, K.Narasaka, J.Amer.Chem.Soc. 96, 7503 (1974); K.Banno, Bull.Chem.Soc.Jpn. 49, 2284 (1976).

82) S.Murai, Y.Kuroki, K.Hasegawa, S.Tsutsumi, J.Chem.Soc., Chem.Commun. 1972, 946; J.P.Pillot, J.Dunoguès, R.Calas, C.R.Acad.Sc.Ser.C 278, 789 (1974) u. Bull.Soc.Chim.Fr. 1975, 2143.

83) E.N.Kramarova, Y.I.Baukov, I.F.Lutsenko, Zh.Obshch.Khim. 43, 1857 (1973); Chem.Abstr. 79, 126563K (1973).

84) J.K.Rasmussen, A.Hassner, J.Org.Chem. 39, 2558 (1974).

85) S.Murai, Y.Kuroki, T.Aya, N.Sonoda, S.Tsutsumi, J.Chem.Soc., Chem.Commun. 1972, 741.

86) D.A.Evans, G.L.Carroll, L.K.Truesdale, J.Org.Chem. 39, 914 (1974); W.E.Parham, C.S.Roosevelt, Tetrahedron Lett. 1971, 923.

87) S.Murai, K.Hasegawa, N.Sonoda, Angew.Chem. 87, 668 (1975).

88) S.Hashimoto, A.Itoh, Y.Kitagawa, H.Yamamoto, H.Nozaki, J.Amer.Chem.Soc. 99, 4192 (1977).

89) Y.Wakatsuke, S.Nozakura, S.Murahashi, Kobunshi Kagaku 25, 673 (1968); Chem.Abstr. 70, 47937w (1969).

90) siehe experimentellen Teil dieser Arbeit.

91) M.E.Jung, Y.Pan, J.Org.Chem. 42, 3961 (1977); M.T.Reetz, W.Stephan, unveröffentlichte Arbeiten 1977.

92) Y.Ito, T.Konoike, T.Saegusa, J.Amer.Chem.Soc. 97, 649 (1975).

93) K.Ziegler, H.Ohlinger, Ann.Chem. 495, 84 (1932); K.Ziegler, L.Jakob, H.Wollthan, A.Wenz, ebenda 511, 64 (1934).

94) C.Ainsworth, F.Chen, Y.-N.Kuo, J.Organomet.Chem. 46, 59 (1972).

95) C.A.Brown, J.Org.Chem. 39, 3913 (1974).

96) C.R.Krüger, E.G.Rochow, J.Organomet.Chem. 1, 476 (1954).

97) I.F.Lutsenko, Y.I.Baukov, O.V.Dudukina, E.N.Kramarova, J.Organomet.Chem. 11, 35 (1968).

98) A.G.Brook, S.A.Fieldhouse, J.Organomet.Chem. 10, 235 (1967).

99) R.Bourhis, E.Frainnet, BullSoc.Chim.Fr. 1967, 3552.

100) G.Stork, P.F.Hudrlik, J.Amer.Chem.Soc. 90, 4462 (1968).

101) J.Klein, R.Levene, E.Dunkelblum, Tetrahedron Lett. 1972, 2845.

102) G.L.Larson, E.Hernández, C.Alonso, I.Nieves, Tetrahedron Lett. 1975, 4005.

103) L.H.Hellberg, A.Juarez, Tetrahedron Lett. 1974, 3553.

104) K.Mizuno, H.Okamato, C.Pac, H.Sakurai, S.Murai, N.Sonoda, Chem.Lett. 1975, 237.

105) L.Birkofer, H.Dickopp, Chem.Ber. 102, 14 (1969).

106) E.Nakamura, T.Murofushi, M.Shimizu, J.Kuwajima, J.Amer.Chem.Soc. 98, 2346 (1976).

107) T.H.Chan, I.Paterson, J.Pinsonnault, Tetrahedron Lett. 1977, 4183.

108) Y.Seki, A.Hidaka, S.Murai, N.Sonoda, Angew.Chem. 89, 196 (1977).

109) B.M.Trost, M.J.Bogdanowicz, J.Amer.Chem.Soc. 95, 5311 (1973); C.Girard, P.Amice, J.P.Barnier, J.M.Conia, Tetrahedron Lett. 1974, 3329.

110) G.M.Rubottom, R.C.Mott, D.S.Krueger, Synth.Commun. 7, 327 (1977).

111) Y.-N.Kuo, J.A.Yahner, C.Ainsworth, J.Amer.Chem.Soc. 93, 6321 (1971).

112) W.C.Percival, R.B.Wagner, N.C.Cook, J.Amer.Chem.Soc. 75, 3731 (1953).

113) L.Schmerling, J.Amer.Chem.Soc. 69, 1121 (1947).

114) T.Evans, K.R.Edlund, Chem. Zentralbl. 1937,I, 1549; J.L.VanWinkle, U.S. 3,116.33. Chem.Abstr. 60, 6786e (1964).

115) G.I.Moldovanskaya, L.A.Kheifits, Zh.A.Peregudova, G.P. Il'ina, Tr.Vses.Nauchn.-Issled.Inst.Sintetich.i.Natural'n. Dushistykh Veshchestv. 6, 29 (1963); Chem.Abstr. 61, 13121d (1964).

116) H.C.Brown, V.Varma, J.Org.Chem. 39, 1631 (1974).

117) J.-C.Richer, D.Eugène, Can.J.Chem. 47, 2387 (1969); G.Chauvière, Z.Welvart, D.Eugène, J.-C.Richer, Can.J.Chem. 47, 3285 (1969).

118) L.J.Dankert, D.A.Permoda, U.S. 3,124,614(Cl.260-586); Chem.Abstr. 60, P14405h (1964).

119) I.Elphimoff-Felkin, Y.Gault, C.R.Acad.Sci. 246, 1871 (1958).

120) A.Zschunke, F.J.Strüber, R.Borsdorf, J.Prakt.Chem. 311, 296 (1969).

121) G.Bernath, L.Gruber, I.Tömösközi, Acta Phys.Chem. 18, 217 (1972); L.Gruber, I.Tömösközi, L.Ötvös, Tett.Lett. 1973, 811.

122) W.P.Duncan, J.W.Burnham, E.J.Eisenbraum, M.C.Hamming, G.W.Keen, Synth.Commun. 3, 89 (1973).

123) T.H.Coffield, A.H.Filbey, G.G.Ecke, A.J.Kolka, J.Amer. Chem.Soc. 79, 5019 (1957).

124) B.Rickborn, J.Amer.Chem.Soc. 84, 2414 (1962).

125) J.-E.Dubois, P.Fournier, C.Lion, Tetrahedron Lett. 1975, 4263.

126) H.D.Beckhaus, C.Rüchardt, Chem.Ber. 110, 878 (1977).

127) F.C.Whitmore, J.W.Heyd, J.Amer.Chem.Soc. 60, 2030 (1938).

128) C.Lion, J.E.Dubois, Tetrahedron 29, 3417 (1973).

129) A.Butlerow, Liebigs Ann.Chem. 189, 78 (1877).

130) B.S.Kupin, A.A.Petrov, Izv.Vysshikh Uchebn.Zavedenii Khim. i.Khim.Tekhnol. 6, 75 (1963); Chem.Abstr. 59, 5042f (1963).

131) F.C.Whitmore, P.L.Meunier, J.Amer.Chem.Soc. 63, 2197 (1941).

132) N.C.Cook, F.C.Whitmore, J.Amer.Chem.Soc. 63, 3540 (1941).

133) C.R.Hauser, J.T.Adams, J.Amer.Chem.Soc. 64, 728 (1942).

134) G.H.Posner, C.E.Whitten, J.J.Sterling, J.Amer.Chem.Soc. 95, 7788 (1973).

135) S.Barton, C.R.Porter, J.Chem.Soc. 1956, 2483.

136) T.Sasaki, S.Eguchi, I.H.Ryu, Y.Hirako, Tetrahedron Lett. 1974, 2011.

137) K.Aigami, Y.Inamoto, N.Takaishi, K.Hattori, J.Med. Chem. 18, 713 (1975).

138) K.Schwellnus, Diplomarbeit, Universität Marburg 1978.

139) G.A.Olah, Friedel-Crafts-Chemistry, S.215-393, J.Whiley & Sons, New York 1973.

140) V.Gutmann, G.Hampel, Monatsh.Chem. 92, 1048 (1961).

141) D.L.Hawke, J.Steigmann, Anal.Chem. 26, 1989 (1954).

142) L.Brewer, G.M.Rosenblatt, Advances in High Temperature Chemistry, Vol. II, Academic Press, New York 1969.

143) E.N.Gur'yanova, I.P.Gol'dshtein, I.P.Romm, Donor-Acceptor Bond, Keter Publishing House, Jerusalem 1975.

144) A.Grinvald, M.Rabinovitz, J.Chem.Soc.Perkin II, 1974, 94; B.P.Susz, P.Chalandon, Helv.Chim.Acta 41, 1332 (1958).

145) E.Huɔ, M.Mellor, E.G.Scovell, J.K.Sutherland, J.Chem.Soc., Chem.Commun. 1978, 526.

146) B.Chevrier, R.Weiss, Angew.Chem. 86, 12 (1974).

147) W.B.Jensen, Chem.Rev. 78, 1 (1978).

148) Wie 139), S. 293 - 294.

149) Wie 139), S. 238 - 239.

150) Wie 139), S. 271.

151) G.Stadnikoff, A.Baryschewa, Chem.Ber. 61, 1996 (1928); I.Goldfarb, Russ.Phys.Chem.Soc. 62, 1073 (1930); Chem. Absrt. 25, 2719 (1931)

152) Wie 139), S. 251 - 267.

153) F.Drahowzal, Monatsh.Chem. 88, 842 (1957).

154) Wie 139), S. 277).

155) N.O.Calloway, Chem.Rev. 17, 376 (1935); A.V.Grosse, V.N. Ipatieff, J.Org.Chem. 1, 559 (1934); H.W.Heine, D.L. Cottle, H.L.VanMater, J.Amer.Chem.Soc. 68, 524 (1946).

156) O.C.Dermer, D.M.Wilson, F.M.Johnson, V.H.Dermer, J.Amer. Chem.Soc. 63, 2881 (1941); B.V.Tronov, A.M.Petrova, J.Gen. Chem.Ussr 23, 1067 (1953).

157) Wie 139), S. 267-268.

158) K.Bodendorf, H.Böhme, Liebigs Ann.Chem. 516, 1 (1935); F.Swarts, Bull.Acad.Sci.Bel. 22, 784 (1936).

159) Wie 139), S. 283 - 284.

160) Wie 139), S. 293 - 294.

161) J.M.Lalancette, M.J.Fournier-Breault, R.Thiffault, Can. J.Chem. 52, 589 (1974); G.R.Hennig, Prog.Inorg.Chem. 1, 125 (1959).

162) J.L.Luche, J.Bertin, H.B.Kagan, Tetrahedron Lett. 1974, 759; J.Bertin, J.L.Luche, H.B.Kagan, R.Setton, ebenda 1974, 763.

163) W.Rüdorff, H.Schulz, Z.Anorg.Chem. 245, 121 (1940).

164) O.Bayer in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), Bd. VII/1, S. 428 f, Thieme, Stuttgart 1954.

165) K.Bott, Chem.Ber. 101, 564 (1968) und Angew.Chem. 77, 967 (1965); K.Bott, H.Hellmann, Angew.Chem. 78, 932 (1966).

166) F.A.Drahowzal, Alkylation of Aromatics with Esters of Inorganic Acids and Alkylarenesulfonates in 65).

167) Wie 65), Vol. I., S. 586, 447, 488.

168) W.E.Scovill, R.E.Burk, H.P.Lankelma, J.Amer.Chem.Soc. 66, 1039 (1944).

169) M.M.Delacre, Bull.Soc.Chim.Fr. 13, 857 (1895).

170) D.Baudry, M.Charpentier-Moritze, Tetrahedron Lett. 1977, 2561.

171) R.G.Lawler, P.Livant, J.Amer.Chem.Soc. 98, 3710 (1976); B.J.Schaart, H.W.J.Bodewitz, C.Blomberg, F.Bickelhaupt, J.Amer.Chem.Soc, 98, 3712 (1976); C.Richard, P.Granger, NMR Vol. 8, 1, Springer-Verlag Berlin, 1974.

172) Privatmitteilung von S.Berger an W.F.Maier.

173) C.L.Perrin, J.Amer.Chem.Soc. 99, 5518 (1977).

174) M.T.Reetz, W.F.Maier, Angew.Chem. 90, 50 (1978).

175) E.Berliner, F.Berliner, J.Amer.Chem.Soc. 72, 222 (1950).

176) K.Baum, C.D.Beard, J.Amer.Chem.Soc. 96, 3233 (1974).

177) A.G.Sharkey Jr., J.L.Shultz, R.A.Friedel, Anal.Chem. 28, 934 (1956).

178) F.W.McLafferty, Anal.Chem. 31, 82 (1959); D.G.I.Kingston, J.T.Bursey, M.M.Bursey, Chem.Rev. 74, 215 (1974).

179) H.Schwarz, Org.Mass Spectrosc. 12, 470 (1977).

180) R.R.Sauers, M.Gorodetsky, J.A.Whittle, C.K.Hu, J.Amer.Chem.Soc. 93, 5520 (1971).

181) H.Schwarz, C.Wesdemiotis, M.T.Reetz, W.F.Maier, unveröffentlichte Ergebnisse.

182) R.G.Cooks, J.H.Beynon, R.M.Caprioli, G.R.Lester, Metastable Ions, Elsevier, Amsterdam 1973.

183) D.H.Williams, Acc.Chem.Res. 10, 280 (1977).

184) D.J.Martella, M.Jones Jr., P.v.R.Schleyer, J.Amer.Chem. Soc. 100, 2896 (1978).

185) J.E.Anderson, H.Pearson, J.Amer.Chem.Soc. 97, 764 (1975). C.H.Bushweller, S.Hoogasian, W.G.Anderson, Tetrahedron Lett. 1974, 547.

186) J.E.Anderson, C.W.Doecke, D.I.Rawson, Tetrahedron Lett. 1975, 3531.

187) Wie 1), S. 586; H.O.House, M.J.Umen, J.Org.Chem. 38, 1000 (1973).

188) H.O.House, B.A.Tefertiller, H.D.Olmstead, J.Org.Chem. 33, 935 (1968); B.J.L.Huff, F.N.Tuller, D.Caine, J.Org.Chem. 34, 3070 (1969).

189) M.T.Reetz, J.Chatziiosofidis, unveröffentlichte Ergebnisse, Universität Bonn 1978.

190) Privatmitteilung von C.Rüchardt an M.T.Reetz.

191) J.A.Barltrop, J.D.Coyle, Chem.Commun. 1970, 390.

192) W.Forth, D.Henschler, W.Rummel, Pharmakologie und Toxikologie, S. 506 - 508, Wissenschaftsverlag, Zürich 1975.

193) R.C.Bingham, P.v.R.Schleyer, Fortschr.Chem.Forsch. 18, 83 (1971); J.S.Wishnok, J.Chem.Educ. 50, 780 (1973).

194) G.S.Barolin, D.Saurugg, G.Zechner, Münch.Med.Wochensch. 120, 757 (1978).

195) K.Gerson, D.J.Tobias, R.E.Holmes, R.E.Rathbun, R.W. Kattau, J.Med.Chem. 10, 603 (1967).

196) R.T.Rapala, R.J.Kraay, K.Gerzon, J.Med.Chem. 8, 850 (1965).

197) M.T.Reetz, K.Schwellnus, Tetrahedron Lett. 1978, 1455.

198) C.Lion, J.E.Dubois, Y.Bozougou, J.Chem.Res. (S) 1978, 46.

199) K.A.Cooper, E.D.Hughes, J.Chem.Soc. 1937, 1183.

Lebenslauf

25.5.1949	geb. in Kaufbeuren als 3. Kind des Steuersekretärs Michael Maier und seiner Ehefrau Elfriede, geb. Meyer
1955 - 1961	Volksschule Kaufbeuren
1961 - 1965	Mittelschule Kaufbeuren
1965 - 1967	Laborantenlehre bei der chemisch-pharmazeutischen Fabrik Dr. Karl Thomae GmbH in Biberach
1967 - 1971	Ohm-Polytechnikum Nürnberg
Febr. 1971	Ing. grad.
1971 - 1973	Studium der Chemie an der Philipps-Universität Marburg
Juli 1973	Hauptdiplomprüfung in Chemie
1973 - 1974	einjähriger Studienaufenthalt an der Universität von Kalifornien, Berkeley, USA
seit Nov. 1974	Anfertigung von Diplom- und Doktorarbeit unter der Leitung von Herrn Doz. Dr. M.T. Reetz